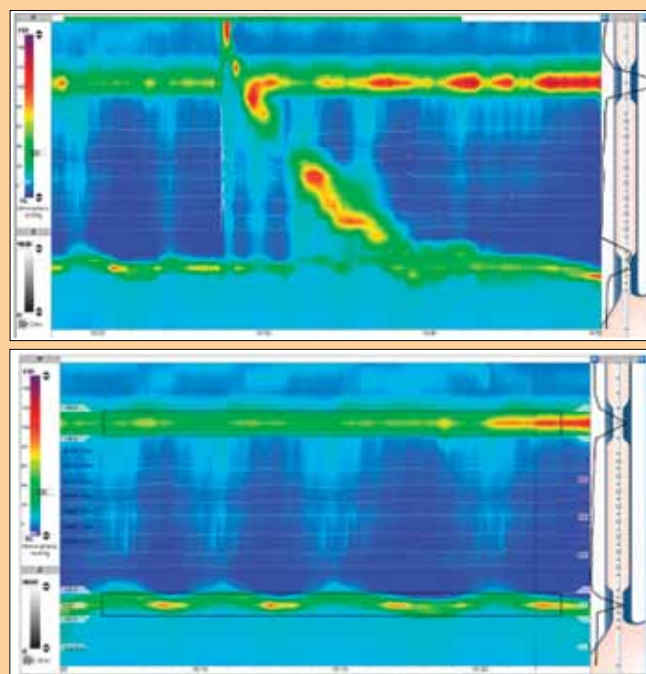




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Данные манометрии высокого разрешения у пациента с болью в груди.
Пояснения на С. 71-79

High-resolution esophageal manometry in the patient with chest pain. See pp. 71–79

№ 6

27
Июль

2017

Учредитель:
Российская
гастроэнтерологическая
ассоциация

Official publication of the
Russian gastroenterological
Association

Издатель:
ООО «Гастро»

Периодичность издания:
1 раз в 2 месяца

Тираж: 3000 экз.

Подписной индекс: 73538

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
15.12.1994 г.
(Регистрационный № 013128)

Информация о журнале
находится в Интернете
на сайте
www.gastro-j.ru,

Эл. почта:
editorial@gastro-j.ru

Журнал входит в Перечень
ведущих научных журналов
и изданий ВАК Министерства
образования и науки России,
в которых должны быть опу-
бликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора наук

Перепечатка материалов
только с разрешения
главного редактора и издателя

Ответственность за достовер-
ность рекламной информации
несут рекламодатели

© Российский журнал
гастроэнтерологии,
гепатологии,
колопроктологии

Состав редакционной коллегии

Главный редактор

Ивашкин В.Т. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Ответственный секретарь

Лапина Т.Л. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Эл. почта: editorial@gastro-j.ru

Редакционная коллегия

Баранская Е.К. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Блюм Х.Е. Фрейбург, Германия
Университетский госпиталь Фрейбурга

Буюверов А.О. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Булгаков С.А. Москва, Россия
РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Григорян Э.Г. Ереван, Армения
Научно-исследовательский институт
курортологии и физической медицины

Калинин А.В. Москва, Россия
Московский областной научно-
исследовательский клинический
институт им. М.В. Владимирского

Касаца Дж. Милан, Италия
Университет Милана

Кононов А.В. Омск, Россия
Омский государственный медицинский
университет

Королев М.П. Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет

Лемешко З.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Логинов А.Ф. Москва, Россия
Национальный медико-хирургический
Центр им. Н.И. Пирогова

Маев И.В. Москва, Россия
МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Маевская М.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Малфертейнер П. Магдебург, Германия
Университетская клиника,
Университет Отто фон Герике

Маммаев С.Н. Махачкала, Россия
Дагестанский государственный
медицинский университет

Мараховский Ю.Х. Минск, Белоруссия
Белорусская медицинская академия
последипломного образования

Охлобыстин А.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Павлов Ч.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Пискунов Г.Г. Москва, Россия

Полуэктова Е.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Серяков А.П. Москва, Россия
Российский университет дружбы народов

Симаненков В.И. Санкт-Петербург, Россия
Северо-Западный государственный медицин-
ский университет им. И.И. Мечникова

Тертычный А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Трухманов А.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Халиф И.Л. Москва, Россия
Государственный научный центр
колопроктологии им. А.Н.Рыжих

Царьков П.В. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шептулин А.А. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шифрин О.С. Москва, Россия
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Editor-in-chief

Ivashkin V.T. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Editorial Manager

Lapina T.L. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
E-mail: editorial@gastro-j.ru

Editorial board

Baranskaya Ye.K. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Blum H.E. Freiburg, Germany
University Hospital Freiburg

Buyeverov A.O. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Bulgakov S.A. Moscow, Russia
Russian National Research Medical University
named after N.I. Pirogov

Grigoryan E.G. Yerevan, Armenia
Scientific Research Institute of Spa Treatment
and Physical Medicine

Kalinin A.V. Moscow, Russia
Moscow Regional Research Clinical Institute
named after M.V. Vladimirovsky

Cacazza G. Milan, Italy
University of Milan

Kononov A.V. Omsk, Russia
Omsk State Medical University

Korolev M.P. Saint-Petersburg, Russia
Saint-Petersburg State
Pediatric Medical University

Lemeshko Z.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Loginov A.F. Moscow, Russia
National Medical and Surgical Center
named after N.I. Pirogov

Mayev I.V. Moscow, Russia
Moscow State University of Medicine
and Dentistry named after A.I. Yevdokimov

Mayevskaya M.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Malfertheiner P. Magdeburg, Germany
University Clinic, Otto-von-Guericke University

Mammayev S.N. Machachkala, Russia
Dagestan State Medical
University

Marakhovsky Yu.Kh. Minsk, Belarus
Belarusian Medical Academy
of Post-Graduate Education

Okhlobystin A.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Pavlov C.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Piskunov G.G. Moscow, Russia

Poluektova Ye.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Seryakov A.P. Moscow, Russia
RUDN University

Simanenko V.I. Saint-Petersburg, Russia
North-Western State Medical University
named after I.I. Mechnikov

Tertychny A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Trukhmanov A.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Khalif I.L. Moscow, Russia
State Scientific Center of Coloproctology
named after A.N. Ryzhikh

Tzar'kov P.V. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Sheptulin A.A. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Shifrin O.S. Moscow, Russia
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Лекции и обзоры

- В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин*
Микробиом человека в приложении к клинической практике..... 4

Оригинальные исследования

- Е.А. Пятенко, А.А. Шептулин*
Язвенная болезнь: изменила ли она свое «лицо»? 14

Клинические рекомендации

- В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, Ю.П. Сиволап, В.Д. Луньков, М.С. Жаркова, Р.В. Масленников*
Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени..... 20

Гепатология

- М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, О.О. Знойко, Е.А. Климова, Д.Т. Абдурахманов, И.Г. Бакулин, П.О. Богомолов, Э.З. Бурневич, М.Ю. Галушко, Н.И. Гейвандова, К.В. Жданов, Е.В. Эсауленко, С.Н. Кижло, Д.Ю. Константинов, Н.И. Миронова, В.Г. Морозов, Е.А. Стребкова, И.Г. Никитин, М.Ф. Осипенко, В.Д. Пасечников, О.И. Сагалова, И.М. Хаертынова, В.П. Чуланов, А.А. Яковлев, И.А. Васютин, Е.П. Тархова, Э.Н. Красавина, М.Ю. Самсонов*
Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER)..... 41
- В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Д.Т. Абдурахманов, И.Г. Бакулин, Н.И. Гейвандова, М.Л. Зубкин, С.Н. Кижло, А.В. Кузнецова, И.Б. Латышева, Н.А. Мамонова, В.Г. Морозов, О.И. Сагалова, Е.В. Эсауленко, Е.О. Люсина*
Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа 52
- М.Ч. Семенистая, Фан Цзяньгао, О.В. Величенко, Е.А. Кузнецова, Ч.С. Павлов*
Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике 63

Клинический разбор

- Е.А. Лосик, А.А. Крутова, О.А. Сторонова, М.Р. Схиртладзе, А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин*
Дифференциальный диагноз боли в груди у мужчины 44 лет 71

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

- В.М. Хомяков, А.Д. Ермошина, С.С. Пирогов, А.Б. Рябов*
Современные представления о факторах риска развития рака желудка..... 78

Новости колопроктологии

- П.В. Царьков, И.А. Тулина, С.К. Ефетов, Ю.Е. Киценко, Д.Н. Федоров*
Тотальная колэктомия с лимфодиссекцией в объеме D3 при колоректальном раке, развившемся на фоне воспалительных заболеваний кишечника, безопасна и онкологически эффективна (исследование случай—контроль)..... 87

Информация

- В.Т. Ивашкин, А.В. Охлобыстин, Д.С. Бордин, Э.Я. Селезнева, Ю.А. Кучерявый, Е.В. Быстровская, О.С. Васнев, М.Ф. Осипенко, Г.Х. Мусаев, Ю.О. Шульпекова, Международный комитет экспертов*
Резолюция Экспертного совета «Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома» 96
- Перечень статей, опубликованных в 2017 г. 109
- Список авторов 113

Lectures and reviews

- V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin*
Human microbiome, applied to clinical practice 4

Original investigation

- Ye.A. Pyatenko, A.A. Sheptulin*
Peptic ulcer: does it changed identity? 14

Clinical guidelines

- V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, Yu.P. Sivolap, V.D. Lunkov, M.S. Zharkova, R.V. Maslennikov*
Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society 20

Hepatology

- M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin, O.O. Znoyko, Ye.A. Klimova, D.T. Abdurakhmanov, I.G. Bakulin, P.O. Bogomolov, E.Z. Burnevich, M.Yu. Galushko, N.I. Geyvandova, K.V. Zhdanov, Ye.V. Esaulenko, S.N. Kizhlo, D.Yu. Konstantinov, N. I. Mironova, V.G. Morozov, Ye.A. Strebkova, I.G. Nikitin, M.F. Osipenko, V.D. Pasechnikov, O.I. Sagalova, I.M. Khayertynova, V.P. Chulanov, A.A. Yakovlev, I.A. Vasyutin, Ye.P. Tarkhova, E.N. Krasavina, M.Yu. Samsonov*
Efficacy and safety of the Russian protease inhibitor narlaprevir at treatment-naïve and earlier treated noncirrhotic patients with the 1st genotype chronic hepatitis C (PIONEER study)..... 41
- V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, D.T. Abdurakhmanov, I.G. Bakulin, N.I. Geyvandova, M.L. Zubkin, S.N. Kizhlo, A.V. Kuznetsova, I.B. Latysheva, N.A. Mamonova, V.G. Morozov, O. I. Sagalova, Ye.V. Esaulenko, Ye.O. Lyusina*
The modern options of chronic hepatitis C antiviral therapy with daclatasvir: results of named patient program 52
- M.Ch. Semenistaya, Jian-Gao Fan, O.B. Velichenko, Ye.A. Kuznetsova, Ch.S. Pavlov*
Non-alcoholic fatty liver disease: comparative assessment of diagnostic and treatment approaches in the Russian Federation and People's Republic of China 63

Clinical analysis

- Ye.A. Losik, A.A. Krutova, O.A. Storonova, M.R. Skhirtladze, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin*
Differential diagnosis of the chest pain in 44-year old male patient 71

National college of gastroenterologists, hepatologists

- V.M. Khomyakov, A.D. Yermoshina, S.S. Pirogov, A.B. Ryabov*
Stomach cancer risk factors: the modern concept 78

News of coloproctology

- P.V. Tsarkov, I.A. Tulina, S.K. Efetov, Yu.E. Kitsenko, D.N. Fedorov*
Safety and efficacy of total colectomy with D3 lymph node dissection at colorectal cancer, developed at inflammatory bowel diseases (case control study)..... 87

Information

- V.T. Ivashkin, A.V. Okhlobystin, D.S. Bordin, E.Ya. Seleznyova, Yu.A. Kucheryavy, Ye.V. Bystrovskaya, O.C. Vasnev, M.F. Osipenko, G. H. Musayev, Yu.O. Shulpekova, International expert committee*
Postcholecystectomy syndrome: the modern approach: resolution of Advisory council 96
- List of articles, published in 2017 109
- List of authors 113

Микробиом человека в приложении к клинической практике

В.Т. Ивашкин^{1,2}, К.В. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет» им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет» им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России, НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины, г. Москва, Российская Федерация

Human microbiome, applied to clinical practice

V.T. Ivashkin^{1,2}, K.V. Ivashkin¹

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Цель обзора. Проект «Микробиом человека» был создан для идентификации и характеристики совокупности микроорганизмов человека, а также для изучения механизмов влияния изменений в микробиоме на здоровье человека, и явился логичным продолжением проекта «Геном человека». Проект «Геном человека» предполагает: создание каталога человеческих геномных вариаций (HapMap; Human Variome Project), расшифровку различий человеческих фенотипов (Encyclopedia Of DNA Elements), моделирование человеческого феномена (RECON), расшифровку эпигенетических вариантов и наследственных изменений в фенотипических проявлениях.

Основные положения. Человеческий микробиом представляет собой разнообразие микробных видов с различающимися метаболическими активностями. Главные характеристики человеческого микробиома включают: огромное разнообразие на уровне родов и на уровне видов, варьирующие схемы диверсификации в рамках образцов, вариабельность микробиома отдельного индивидуума значительно меньше по сравнению с межиндивидуальной вариабельностью, метаболические пути остаются устойчивыми до тех пор, пока субъект сохраняет здоровье, а также отсутствие патогенных бактерий в здоровых микробиомах служит доказательством изменения микробиоты при развитии различных патологических процессов в организме.

The aim of review. The Human microbiome project was designed for identification and characterization of set of human microorganisms as well as for studying the changes in the human health due to microbiome changes. The Human Genome Project assumes: development of the human genome variations database (HapMap; Human Variome Project), interpretation of human phenotype differences (Encyclopedia Of DNA Elements), modeling of human phenomenon (RECON), interpretation of epigenetic variants and hereditary changes in phenotypical manifestations. The Human Microbiome Project became the sequel of The Human Genome Project.

Summary. The human microbiome represents a variety of microbial species with the differing metabolic activity. The main features of human microbiome include: great variety at the level of genus and at the level of species, varying modes of diversification within samples, variability of microbiome of separate individuals is much less in comparison to interindividual variability, metabolic pathways remain unchanged until the patient is healthy, the lack of pathogenic bacteria in healthy microbiomes serves as microbiota alteration evidence in the state of disease. Identification of «microbial core» in microbial taxon remains a fundamental problem. There is a need to study of possible effects of altered microbiome on drug interactions and the immune status. The model of bacterial involvement in colorectal cancer progres-

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет), директор НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины. Контактная информация: kont07@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Ivashkin Vladimir T. — MD, PhD, academician of the Russian Academy of Sciences, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University, director of Scientific and research department of innovative therapy. Contact information: kont07@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld. 1

Поступила: 15.09.2017 / Received: 15.09.2017

Фундаментальной проблемой остается идентификация «микробного ядра» в микробном таксоне. Также существует необходимость изучения возможных влияний измененного микробиома на лекарственные взаимодействия и иммунный статус. Изучается модель участия бактерий в развитии колоректального рака. Кроме того, все большее внимание врачей и исследователей привлекает проблема влияния антибиотиков на кишечную микрофлору.

Заключение. Проект «Микробиом человека» реализуется в рамках идентификации и характеристики микроорганизмов, ассоциированных с человеком в его различных анатомических областях. В задачи проекта входит изучение внутри- и межличностных нарушений микробиома и их возможных влияний на здоровье людей. Теория и практика микробиома создает большой потенциал для обоснования здоровых стереотипов питания, поведения и развития новых терапевтических агентов.

Ключевые слова: микробиом человека, проект человеческого генома, микробиота, колоректальный рак, антибиотикотерапия, пробиотики, пребиотики.

sion is under study. Besides, the increasing attention of doctors and scientists is attracted to the issue of intestinal microflora changes at antibiotic treatment.

Conclusion. «The Human microbiome project» is implemented within identification and characterization of the microorganisms associated to the different anatomical regions of the human body. Tasks of the project include the study of in- and interindividual microbiome disorders and their possible effect on human health. The theory and practice of microbiome causes high potential for justification of the pattern of healthy nutritional pattern, behavior and development of new therapeutic agents.

Key words: human microbiome, the Human Genome Project, microbiota, colorectal cancer, antibiotic treatment, probiotics, prebiotics.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):4-13
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13

For citation: Ivashkin V.T., Ivashkin K.V. Human microbiome, applied to clinical practice. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):4-13
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-4-13

Введение

Проект «Микробиом человека» представляет собой сложную технологию, создаваемую: для идентификации и характеристики совокупности микроорганизмов человека, обнаруживаемых в различных анатомических областях (кожа, легкие, полости рта и носа, кишечник, влагалище); для изучения механизмов влияния индивидуальных и межличностных изменений в микробиоме на здоровье человека, состояние иммунитета и развитие различных заболеваний.

Каждый новый научный прорыв, будь то основополагающее открытие (например, открытие микробов как этиологических агентов инфекционных болезней или ДНК как генетического материала), смена концептуальной парадигмы (например, теория эволюции Дарвина или трехдомное дерево жизни Веза) или методические новации (например, полимеразная цепная реакция или высокопроизводительное секвенирование ДНК), приводит к возникновению прикладных научных направлений и технологических приложений, некоторые из которых приобретают долгую жизнь и расцвет, тогда как другие увядают и распадаются.

С одним из таких научных прорывов, «Проектом Человеческого Генома», связано возникновение различных геномных научных направлений и технологий. Первый вариант проекта последо-

вательности человеческого генома сопровождался появлением комплекса новых областей научных интересов и аналитических подходов, объединенных стремлением разгадать загадку механизма, посредством которого относительно небольшое число генов создает все наблюдаемые людские фенотипические вариации. В дальнейшем исследователи наполнили «Проект Человеческого Генома» огромным количеством функциональной информации и экспериментальных данных о генетических вариациях между индивидуумами, сообществами и расами в попытках объяснить теперь уже спектр различий между человеческими фенотипами.

Усилия по интерпретации человеческого генома трансформировались в четыре главных направления:

- создание каталога человеческих геномных вариаций для понимания их влияния на здоровье, возникновение болезней и ответы на лечение (Map; Human Variome Project);
- расшифровка различий человеческих фенотипов посредством выделения функциональных единиц человеческого генома, их регуляторных элементов и вариаций в регуляции этих функциональных единиц (Encyclopedia Of DNA Elements);
- моделирование человеческого феномена на основании генетических данных о реконструкции метаболизма человека (RECON) или построение моделей на системном уровне;

• расшифровка эпигенетических вариантов и наследственных изменений в фенотипических проявлениях и значения окружающей среды в наследуемых эпигенетических модификациях.

Вместе с тем становится очевидным, что ни генетические, ни эпигенетические, ни регуляторные вариации недостаточны для объяснения сложности и разнообразия человеческих фенотипов. Сотни триллионов микробов и вирусов — резидентов каждого человеческого тела — намного превосходят по численности клетки макроорганизма и несут в себе, по меньшей мере, в 200 раз больше генов, чем число генов человеческого генома. Этот микромир обладает бесконечно большим потенциалом наличия межиндивидуальных генетических вариаций, который до настоящего времени недооценен и фактически не исследован. Таким образом, естественным продолжением «Проекта Человеческого Генома» стал «Проект Человеческого Микробиома», который получил по наследству выдающиеся достижения технологий секвенирования, метагеномики и биоинформационного анализа.

Уровни микробиомных вариаций и фармакотерапия

С момента представления «Проекта Человеческого Микробиома» в 2007 г. больших успехов ожидали добиться в области изучения влияния микробиома на предрасположенность к развитию заболеваний, например ожирения или воспалительных заболеваний кишечника, нежели в направлении исследований его влияния на эффективность терапевтических воздействий. В центре внимания совершенно закономерно оказались пребиотики, пробиотики и, в значительно меньшей мере, фармакологические агенты.

Вместе с тем к тому времени научная литература была наполнена сведениями об участии кишечных бактерий в биотрансформации ксенобиоти-

ков. Эта ценная информация касалась преимущественно трансформации лекарственных препаратов неизвестными кишечными бактериями, и лишь в немногих работах были представлены данные о различиях в метаболизме лекарств (например, дигоксина и ацетаминофена), зависящих от межиндивидуальных вариаций микробиома.

Человеческий микробиом представляет собой разнообразие микробных видов (species) с различающимися метаболическими активностями (табл. 1). Помимо центральных метаболических путей, которые могут быть общими для гетеротрофных бактерий и людей, существуют сотни дополнительных метаболических реакций, значительно расширяющих известный человеческий метаболический реактом и превращающих организм человека в структуру, функционирующую как целостная экосистема или как супраорганизм (рис. 1).

В 2012 г. опубликовано полное описание состава и разнообразия микробиомов пяти локализаций человеческого организма (кишечник, кожа, носовая полость, полость рта, влагалище) в дополнение к быстро увеличивающемуся числу статей, посвященных более специфическим микробиомассоциированным проектам (Human Microbiome Project Consortium, 2012).

Главные характеристики опубликованной последовательности человеческого микробиома включают:

- огромное разнообразие как на уровне родов (genus), так и на уровне видов (species) с дополнительной вариабельностью среди тесно сопряженных штаммов (strains), создаваемых фагами и другими геномными островками;

- варьирующие схемы диверсификации в рамках образцов с наличием наиболее диверсифицированного микробного спектра в образцах из полости рта и дистальной части кишечника и с наименьшей диверсификацией образцов вагинального микробиома;

Таблица 1

Филогенетические и функциональные различия трех человеческих энтеротипов (Arumugam M. и др., 2011)

Энтеротип	Филогенетические различия		Функциональные различия	
	главные представители	сосуществующий род (genus)	образование энергии	основной продуцируемый витамин
1	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Parabacteroidetes</i>	Ферментация углеводов и белков	Биотин (витамин B ₇)
2	<i>Prevotella</i>	<i>Desulfovibrio</i>	Расщепление муцина гликопротеинов в слое слизи	Тиамин (витамин B ₁)
3	<i>Ruminococcus</i> (<i>Sanger sequencing-based metagenomics</i>) <i>Clostridiales</i> (<i>Illumina sequencing-based metagenomics</i>)	<i>Akkermansia</i>	Расщепление муцина	Гем (участвует в биосинтезе витамина B ₁₂)

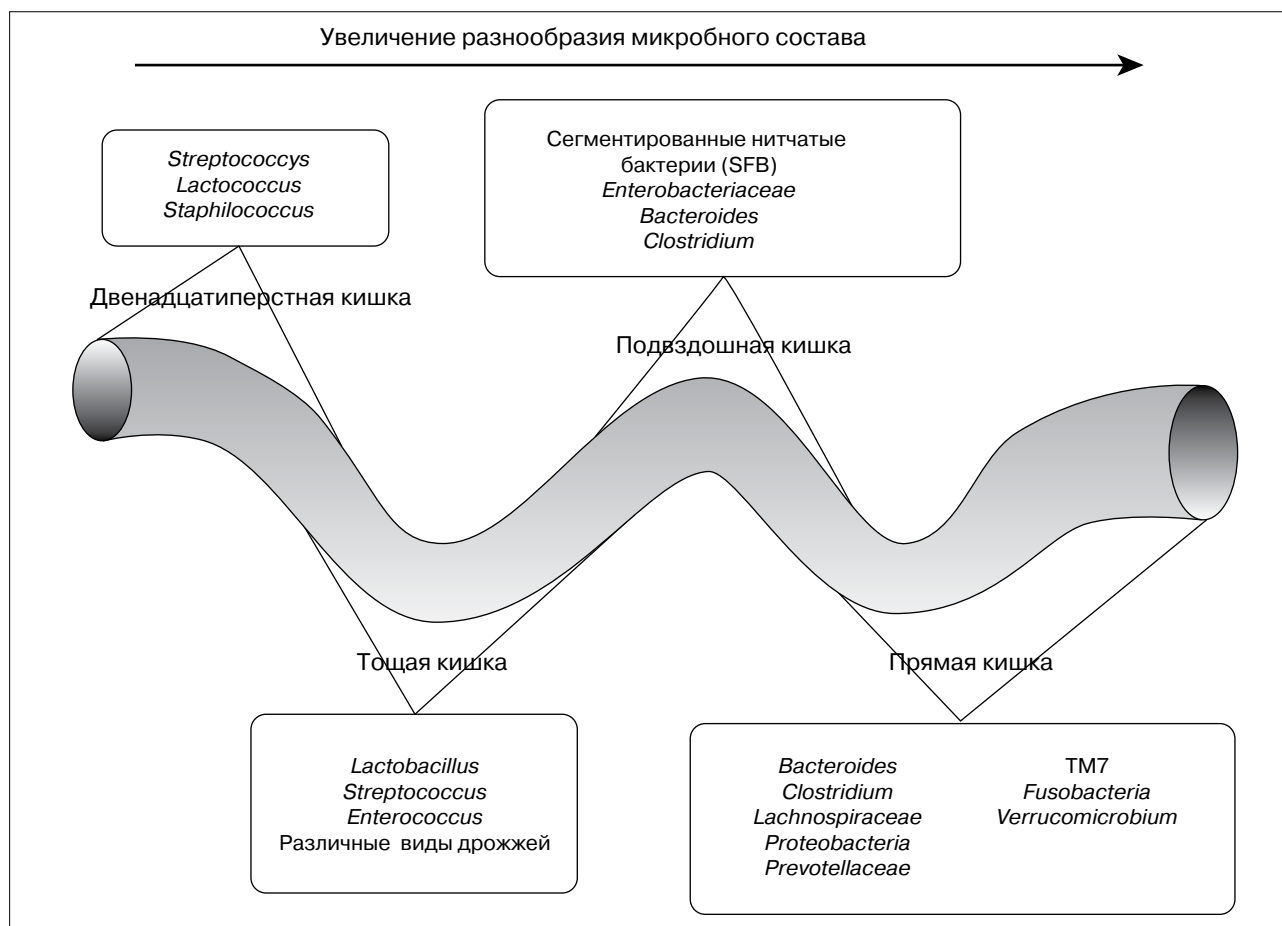


Рис. 1. Микробная флора кишечника человека

Кишечная микробиота — микроорганизмы, населяющие пищеварительный тракт. Она состоит из 100 млрд бактерий более чем 500 различных видов. Метагеном бактериального состава кала человека включает 9,9 млн микробных генов. Кишечный микробиом содержит примерно в 150 раз больше генов, чем геном человека.

Fig. 1. Human microbiome pattern

Intestinal microbiota - microorganisms that inhabit gastrointestinal tract. It consists of 100 billion bacteria of more than 500 different species. The bacterial metagenome of human feces includes 9,9 million microbial genes. The intestinal microbiome contains approximately 150 times more genes, than human genome

- вариабельность микробиома отдельного индивидуума значительно меньше по сравнению с межиндивидуальной вариабельностью по ее влиянию как на структурно-функциональную композицию организма, так и на его метаболические функции. Среди исследованных образцов наибольшим разнообразием характеризуются образцы, взятые с поверхности кожи, возможно, вследствие постоянной экспозиции кожи к быстро изменяющейся окружающей среде;

- хотя вариабельность микробных типов (phylums) велика настолько, что не найден универсальный токсин, который был бы представлен во всех местах обитания всех индивидуумов, тем не менее метаболические пути остаются устойчивыми до тех пор, пока субъект сохраняет здоровье;

- отсутствие патогенных (болезнетворных) бактерий в здоровых микробиомах служит дока-

зательством правоты гипотезы, согласно которой микробиота претерпевает патологические изменения в болезненных состояниях.

Разнообразие микробиома

Микробиом не только расширяет человеческий генный пул, но и демонстрирует значительно большую пластичность или текучесть по сравнению с человеческим геномом. Это означает, что индивидуумассоциированная микробиота может частично или полностью изменяться и быстро адаптироваться на фоне постоянного контакта с человеческими механизмами иммунной защиты, протозойных инфекций, агрессии со стороны фагов, меняющихся диетических ингредиентов, ксенобиотиков, антибиотиков и различных токсинов бактериального, протозойного и человеческого происхождения. Исходя из изложенного,

человеческий супраорганизм можно рассматривать с позиций двух его составляющих: (1) как относительно стабильный наследуемый человеческий генный пул, обычно устойчивый в течение жизни человека, за исключением состояний, обусловленных появлением некорректируемых мутаций, геномного импринтинга и рака; (2) как некое облако меняющегося генного пула, создаваемого резистентной микробиотой, приобретаемой после рождения, состав которой меняется в зависимости от времени, пространства, здоровья и гормонального статуса (см. рис. 1).

Микробная колонизация новорожденного начинается в первые минуты процесса родов и в значительной мере определяется способом рождения. Разнообразие кишечного микробного сообщества увеличивается с возрастом; в конце первой недели жизни кишечный микробиом становится более комплексным, чем при рождении, и в конце первого года жизни приобретает характеристики, близкие к таковым микробиома взрослых. При естественных родах младенцы получают во всех нестерильных анатомических областях бактериальные сообщества, имеющие характеристики вагинальных микробиот их матерей. Эти бактериальные сообщества обогащены *Lactobacillus*, *Prevotella* или *Sneathia* spp. При родах посредством кесарева сечения в микробиоте младенца доминируют бактериальные сообщества, обитающие на поверхности кожи матери, в которых преобладают *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium* spp.

Первые микробные сообщества, приобретенные при родах, в дальнейшем в значительной мере определяют траекторию в направлении взрослого бактериального комплекса и его устойчивой конфигурации. В частности, кишечная колонизация видами *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides* у младенцев, рожденных посредством кесарева сечения, в основном запаздывает. Более того, трансагинально переданная микробиота может служить первой линией защиты новорожденных от колонизации определенными патогенами. Так, было показано, что от 64 до 82% случаев кожных инфекций метициллинрезистентным золотистым стафилококком регистрируют у младенцев, рожденных посредством кесарева сечения. Такие дети более восприимчивы также к аллергии и астме, и частота аллергии может снижаться у них при введении пробиотиков в период от рождения до 6-месячного возраста. Такого эффекта пробиотиков не наблюдается у детей, рожденных естественным путем.

Возрастные влияния на микробиом наблюдаются не только у новорожденных. Так, у лиц старше 65 лет, длительно находившихся в медицинских учреждениях, в кишечной микробиоте доминировали *Bacteroidetes*, тогда как у физически активных пожилых людей преобладали *Firmicutes*.

С целью определения модели изменения микробного сообщества были предложены так называемые преобладающие ассоциации родов (co-abundance associations of genera; CAGs). Идентифицировано шесть CAGs. Среди них отчетливо доминирующие CAGs при изменении состояния здоровья от физически активных здоровых субъектов к больным, которым требуется медицинский уход, были представлены соответственно *Prevotella* CAG и *Ruminococcus* CAG (внебольничные CAGs), *Alistipes* CAG и *Oscillibacter* CAG (стационарассоциированные CAGs). Кроме того, у лиц со стационарассоциированными CAGs микробиота была менее диверсифицированной, нежели у лиц с внебольничными CAGs. На основании этих данных был сделан вывод, что утрата внебольничноассоциированной микробиоты коррелирует с увеличением степени выраженности функциональной недостаточности организма.

Другие микробиомные вариации у индивидуумов могут быть связаны с изменениями в диете и гормональном статусе, воздействием инфекций и лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков.

Межиндивидуальные различия

Известно, что более 90% резистентных кишечных бактерий у здоровых лиц представлены двумя типами (phyla) — *Bacteroides* и *Firmicutes*, и подавляющее большинство человеческой популяции имеет схожие пропорции каждого из этих типов. Кроме того, идентифицированы три различных кластера бактерий, различающиеся на уровне одной из трех бактериальных генераций, обитающих в кишечнике (см. табл. 1). Эти бактериальные кластеры названы «энтеротипами». Избыточность (превалирование) одного из родов коррелирует с таковой каждого из двух других родов, т.е. дифференцируемые роды или сосуществуют, или «аннулируют» друг друга. Обнаруженные энтеротипы не имеют континентальной или национальной специфичности [1].

Вместе с тем устойчивые традиционные или семейные диеты в значительной степени определяют характер энтеротипов, обнаруживаемых у обследуемых лиц [17]. Пища, богатая белком и животными жирами, ассоциирует с энтеротипом *Bacteroides*, тогда как превалирование в рационе углеводов и простых сахаров — с энтеротипом *Prevotella*. Энтеротип *Ruminococcus* не коррелирует с каким-либо рационом питания. Результаты изучения микробиома у детей из Европы (Италия) и одной из сельских местностей Африки подтвердили наличие корреляции между характером рационов и бактериальными энтеротипами: у детей из Европы с западным типом питания микробиом был обогащен бактериальным так-

Таблица 2

Расшифрованные лекарственно-микробные взаимодействия

Лекарство (PubChem ID)	Микроб (Tax ID)	Последовательность/ реакция	Ген(ы)	Форма взаимодействий	Авторы
Ацетаминофен (1983)	Неизвестен	О-сульфонация	Неизвестен	Некоторые кишечные микробы могут повышать токсичность ацетаминофена вследствие продукции р-крезола, который конкурирует с ацетаминофеном в метаболических реакциях	T.A. Clayton et al., 2009
Дигоксин (2724385)	<i>Eggerthella</i> (84112)	Оперон, кодирующий цитохром	Сердечные гликозид-редуктазы <i>cgr1</i> , <i>cgr2</i>	Продукты гена <i>cgr1</i> , гомологичные бактериальным цитохромам, восстанавливают дигоксин, используя его как альтернативный акцептор	H.J. Haider et al., 2013
Циклофосфамид (2907)	<i>Firmicutes</i> (1239)	Иммунная модуляция	Неизвестен	Циклофосфамид транслицирует <i>Firmicutes</i> и тем самым изменяет Th1-иммунный ответ, что сопровождается синергичной противораковой активностью	S. Viaud et al., 2013

соном, принадлежащим к энтеротипу *Bacteroides*, тогда как у африканских детей, в рационе которых преобладают продукты растительного происхождения, в микробиоме превалировал энтеротип *Prevotella*.

В 2012 г. был введен термин «биомные типы» [9]. Биомный тип представляет собой градиент и определяется в точке, где отношение бактериальных родов превышает единицу. Биомные типы позволяют различить лишь две из трех групп (*Bacteroides/Clostridiales* и *Prevotella*) на основании градиента комбинации трех доминирующих таксонов человеческого микробиома с количественно совпадающими сообществами *Bacteroides* и *Clostridiales*.

Энтеротипы и биомные типы рассматривают как филоотипы в ситуациях, когда микробиомы дифференцируют на основе результатов анализа структур микробных сообществ в соответствии с таксономией.

Другой путь изучения микробиомов базируется не на определении их композиций («Что представляют из себя микробы?»), а, скорее, на их функциональных и метаболических характеристиках («Что делают микробы?»). Часто бактерии с идентичным филогенетическим комплексом характеристик содержат функционально полезные, иногда горизонтально передаваемые гены или генные островки. Ярким примером может служить идентификация дигоксинметаболизирующего оперона в некоторых (не во всех) штаммах *Eggerthella lenta* (табл. 2). Следовательно, классификация микробиомов в соответствии с разными метаболическими типами («метаболиты»)

в ряде случаев может дать больше информации о их функциональном содержании, включая раскрытие фармакогеномных ассоциаций.

Фундаментальной проблемой в изучении человеческого микробиома остается идентификация «микробного ядра» в микробном таксоне, которое включено во все человеческие популяции и обнаруживается во всех микробных колниях организма человека, для вычленения микробиомной основы, которая позволила бы дифференцировать состояния здоровья и болезни. Открытие корового микробного сообщества позволило бы создать новые возможности для восстановления здорового гомеостаза в случаях микробного дисбаланса. Ряд исследователей [9] определяют коровый микробиом как совокупность тех операционных таксономических единиц (OTU; operational taxonomic unit), которые обнаруживают в 95% образцов, при этом в полости рта содержится наибольшее число OTU. Далее в порядке уменьшения количества OTU следуют кал и полость носа, кожа и влагалище.

Обсуждается также концепция минорного корового таксона (minor core taxa), предложенная K. Li и соавт. [13]. На основе этой двухмерной модели было показано, что число коровых таксонов, обнаруживаемых в организме, достаточно мало, что подчеркивает относительно высокую межиндивидуальную вариабельность в пределах популяций. Число коровых родов увеличивается в разных регионах в следующем порядке: влагалище, кожа, кал и полость рта. При повторных анализах микробиоты в указанных микробных резервуарах было обнаружено, что лишь влага-

лице сохраняет постоянство своего микробиома, тогда как микробиомы кожи, кала и полости рта претерпевают значительные изменения.

Клинические приложения

Модель микробиомного облака и концепция изменчивости индивидуального микробиома могут реализоваться практически в рамках персонализированной медицины. Так, состав кишечной микробиоты может меняться с течением времени и ее разнообразие существенно зависит от внешних факторов, таких как диета, пищевые добавки и состояние здоровья. Более агрессивные факторы, такие как антибиотики и химиотерапевтические агенты, могут радикально нарушать баланс кишечного микробиома. Указанные факторы в совокупности могут влиять на лекарственные превращения, поскольку метаболизм ксенобиотиков находится в значительной мере под контролем кишечных бактерий.

Необходимость изучения возможных влияний со стороны измененного микробиома на лекарственные взаимодействия и иммунный статус возрастает в таких сложных клинических ситуациях, как терапия рака, ВИЧ-инфекции или ведение пациентов с трансплантированными органами.

Представленные данные позволяют утверждать, что в современной клинике у каждого конкретного пациента необходимо мониторировать состав микробиома или, по меньшей мере, биомаркеры микробиомного баланса, такие как: индивидуальный энтеротип; отношение *Bacteroides/Firmicutes* в кишечнике; маркеры биомного типа. Индивидуальный микробиомный профиль, вероятно, в недалеком будущем будут оценивать наряду с результатами индивидуального генотипирования в протоколах клиник персонализированной медицины.

Кишечный микробиом и колоректальный рак

Основу *колоректального рака* (КРР) составляют быстро пролиферирующие дочерние клетки, происходящие из мутировавших кишечных стволовых клеток, локализующихся в основаниях толстокишечных крипт. Генетические изменения, ведущие к эпителиальной гиперпролиферации, представлены серией стандартных мутаций, наблюдающихся при развитии колоректальных опухолей, включая мутации туморсупрессивных генов и онкогенов. Большинство мутаций, наиболее часто приводящих к развитию КРР, детально изучены, однако факторы, инициирующие их, не расшифрованы.

Накапливающиеся данные свидетельствуют об участии кишечной микробиоты в патогенезе КРР. В частности, высокая бактериальная плот-

ность в толстой кишке ($\sim 10^{12}$ клеток/мл) в сравнении с этим показателем в тонкой кишке ($\sim 10^2$ клеток/мл) сочетается с более высокой частотой (в 12 раз) развития КРР в толстой кишке по сравнению с тонкой. Далее, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) доказаны нарушение структуры и функции кишечного барьера, а также наличие патологической кишечной транслокации бактерий и гиперергической воспалительной реакции на бактерии-комменсалы, что сочетается с увеличивающимся риском (в 5 раз) развития КРР. В эксперименте установлено, что у животных, генетически предрасположенных к развитию КРР, опухоли возникают реже при ранении и дальнейшем пребывании животных в стерильных (безмикробных) условиях. Наконец, в ряде работ показано, что некоторые кишечные бактерии стимулируют рост опухолей посредством продукции высокотоксичных соединений, включая кислородные радикалы, канцерогенные побочные продукты метаболизма и субстанции, которые усиливают воспаление, клеточную пролиферацию и индуцируют повреждение ДНК.

Указанная экспериментальная и клиническая фактология легла в основу исследований по картированию таксонометрического распределения кишечной микробиоты у пациентов с КРР посредством секвенирования ДНК, изолированной из образцов кала, включая секвенирование ампликона 16pPHK и метагеномный анализ (shotgun сиквенс). В результате было установлено, что на поверхности опухоли находится большое количество бактерий одних групп и незначительное — других. Образцы анализировали на уровне родов, и выявленные таксономические ассоциации остаются чрезвычайно сложными для расшифровки. Так, *Fusobacterium* — бактерию, постоянно обнаруживаемую в высоких концентрациях вокруг опухоли, первоначально рассматривали как благоприятный для кишечного эпителия фактор, поскольку она продуцирует короткоцепочечную жирную кислоту бутират, служащий основным источником энергии для колонического эпителия. Однако одновременно было установлено, что *Fusobacteria* обладает провоспалительными и инвазивными характеристиками и ее обнаруживают в метастазах КРР [2].

Не менее интригующим фактом служит обнаруженная способность *F. nucleatum* стимулировать рост КРР посредством запуска цепи событий: связываться с E-кадхерином, активировать сигнальный путь β -катенина и рекрутировать миелоидные клетки, инфильтрирующие опухоль [12, 14]. Другим примером функциональной неоднозначности служат различающиеся таксономические профили *Bacteroides fragilis*, энтеротоксигенные и нетоксигенные штаммы которой генетически

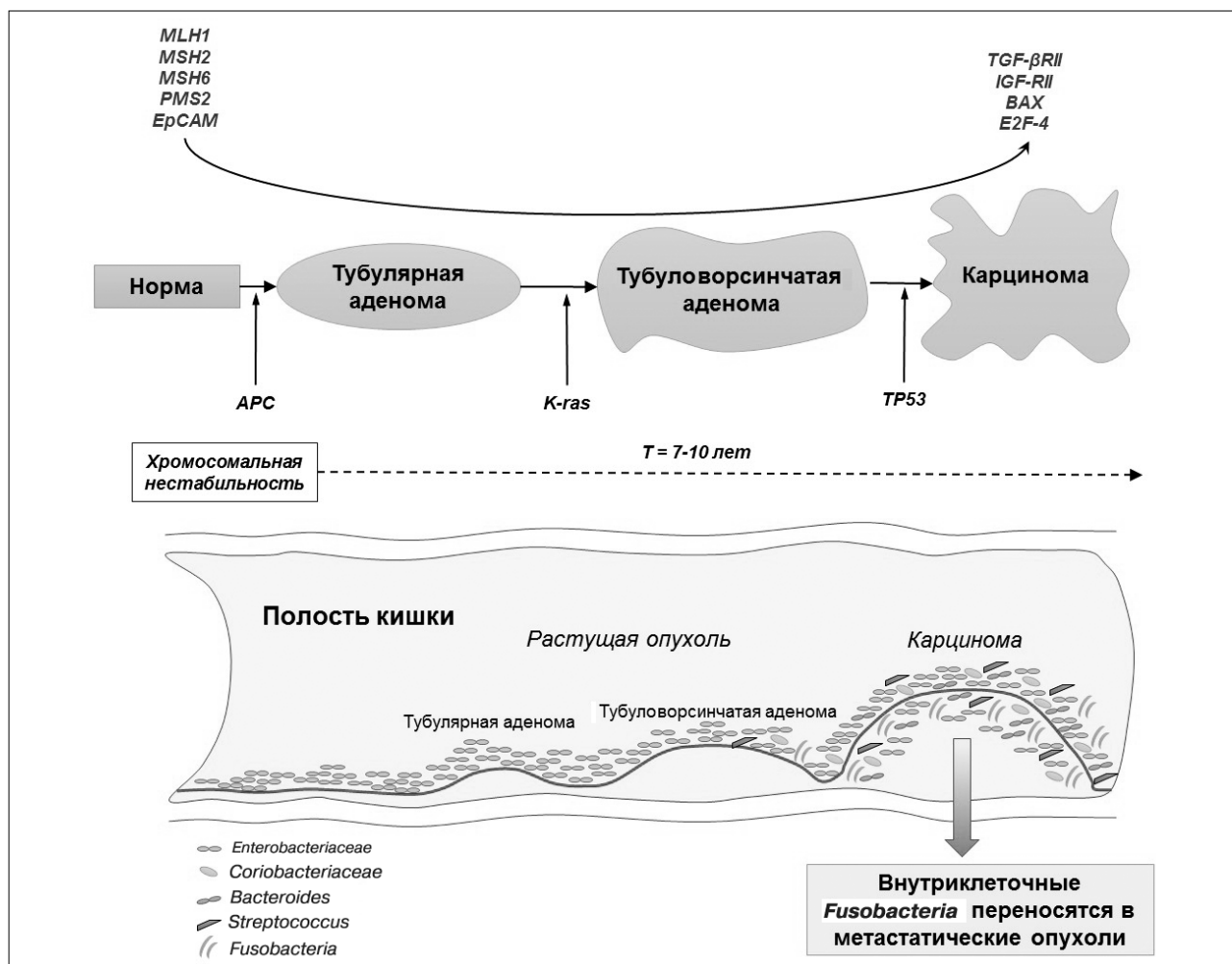


Рис. 2. Предполагаемое участие кишечных бактерий в прогрессии колоректального рака. Ряд бактерий-стимуляторов и бактерий-«пассажира» ассоциируется с разными стадиями опухолевого роста. Итоговая активность бактериальных колоний может сопровождаться как опухолевой прогрессией, так и ингибированием роста опухоли на разных стадиях.

Fig. 2. Proposed involvement of enteric bacteria in colorectal cancer progression. Series of stimulator bacteria and passenger bacteria are associated with different stages of tumor progression. Final activity of bacterial colonies can be followed by both neoplastic progression, and tumor inhibition at different stages

чрезвычайно близки, но существенно различаются по онкогенной активности [18].

Наконец, наиболее концентрированные популяции бактерий, обнаруживаемых на опухоли, включают потенциально пробиотические виды: *Slackia*, *Collinsella*, *Roseburia* и *Faecalibacterium* [7], которые превращают ингредиенты пищи в полезные для человека катаболиты, такие как бутират и антиоксидант иквигол (equol). Создается впечатление, что следствием видоспецифической колонизации колоректальных опухолей бактериями-«пассажирами» могут быть как опухолевая прогрессия, так и ингибирование роста опухоли (рис. 2). К этому следует добавить, что гены бактериальных токсинов, известные своей способностью стимулировать рост КРР, не выделялись повышенной экспрессией в окрестностях опухоли по сравнению с генами других типов [5].

Другая модель участия бактерий в развитии КРР была постулирована на основе результатов мета-анализа опубликованных работ [15]. В рамках этой модели нативная микробиота у лиц с высоким риском развития КРР изначально содержит каузальную бактерию, которая вызывает воспаление слизистой оболочки, интенсивную клеточную пролиферацию и/или продукцию «генотоксинов», которые индуцируют мутации и последующие гено- и фенотипические изменения в последовательности аденома — карцинома. Развитие опухоли сопровождается разрушением вовлеченных структур и кровотока, которые изменяют микроокружение и селективное давление на локальную микробиоту. Каузальные бактерии конкурируют за опухолевую нишу с оппортунистическими патогенами, комменсалами и пробиотическими бактериями.

Эта концепция подтверждается результатами экспериментальных исследований по замещению в микробиоте у мышей бактерий, поддерживающих сохранность эпителиального пласта и иммунного гомеостаза посредством продукции короткоцепочечных жирных кислот на провоспалительные виды бактерий. Такое замещение сопровождается возникновением «патогенного каскада между кишечным микробиомом и хозяином», который сужает микробную диверсификацию и индуцирует продукцию генотоксических реактивных радикалов кислорода и протуморогенных воспалительных медиаторов [19].

Взаимодействие микробиома и антибиотиков

Влияние антибиотиков на кишечную микрофлору привлекает все большее внимание врачей и исследователей, уже хотя бы исходя из того факта, что в экономически развитых странах распространенность инфекции, вызываемой *Clostridium difficile* и смертность больных с этой инфекцией увеличиваются быстрыми темпами. В США от нее умирают около 30000 человек в год. В одной из работ было показано, что введение пациентам антибиотика широкого спектра действия ципрофлоксацина сопровождалось «обеднением» таксономического «богатства» (исчезало до 30% бактериальных таксонов), «разнообразия и гармонии» бактериального сообщества [4]. Через 4 нед после окончания приема антибиотиков состав кишечной микробиоты практически полностью восстанавливался. По мнению исследователей, такая быстрая репопуляция кишечной микробиоты поддерживается благодаря влияниям аппендикса. Вместе с тем масштаб восстановления статуса микробиота, который наблюдался до введения антибиотика, значительно различался индивидуально и для репопуляции ряда таксонов требовалось не менее 6 мес.

Кишечный микробиом может обладать способностью сохранять «память» о предшествующих стрессах. Так, у здоровых добровольцев, которым проводили 2 курса терапии ципрофлоксацином в течение 10 мес, после каждого антибиотического курса происходило отчетливое изменение кишечного микробного сообщества в направлении восстановления устойчивого статуса, сходного с наблюдавшимся до антибиотикотерапии и одновременно отличающегося от него. При этом какие-либо гастроинтестинальные симптомы не регистрировались. По мнению авторов, это свидетельствует о наличии функционального резерва у кишечных микробных таксонов. Скорость и масштабность восстановления различались после проведения двух курсов терапии ципрофлоксацином у одного и того же индивидуума. Возможным объяснением этого феномена может

быть экспрессия генов или появление генов антибиотической резистентности в кишечном бактериальном сообществе после первичного воздействия антибиотиками. Такое предположение подтверждает тот факт, что антибиотическое вмешательство распространяется и на взаимодействия фагов и бактерий. Такое сопряжение фагов и бактерий может повышать возможность генных обменов и соответственно расширения мультилекарственной резистентности, а также сохранять сопротивляемость бактериальных сообществ по отношению к антибиотическому стрессу.

В работах, посвященных изучению влияния длительного приема антибиотиков различных классов на кишечную микробиоту человека, была установлена аналогичная способность микробных сообществ восстанавливаться до устойчивой и вместе с тем отличающейся по композиции структуры после стресса, вызванного применением антибиотиков. Так, клональное разнообразие *Bacteroides* значительно редуцировалось на период до 2 лет после введения клиндамицина с одновременным появлением клиндамицинрезистентных клонов. Нельзя не отметить результаты работы Н.Е. Jacobsson и соавт. [10], которые установили, что лечение больных с язвенной болезнью комбинацией метранидазола, кларитромицина и омепразола сопровождалось драматическими изменениями микробиота, которые персистировали в течение периода до 4 лет.

Практикующие врачи пока недостаточно знакомы с тем фактом, что введение антибиотиков в раннем детском возрасте может в последующем привести к развитию болезни Крона, астмы и ожирения.

Заключение

Проект «Микробиом человека» реализуется в рамках идентификации и характеристики микроорганизмов, ассоциированных с человеком в его различных анатомических областях: на коже, во рту, в носовой полости, кишечнике, во влагалище. В задачи проекта входит изучение таких важных проблем, как внутрииндивидуальные и межиндивидуальные повреждения микробиома и их возможные влияния на здоровье людей, иммунитет и развитие заболеваний. Модель «микробиомного обмена» отражает наличие временных и пространственных неопределенностей, с которыми сталкиваются при попытках определить композицию микробиома отдельного индивидуума, в частности влияние способа рождения или возраста на этот ключевой показатель. Чрезвычайно привлекательны и сложны исследования, направленные на выявление «корового микробиома человека» и создание классификации человеческих биомных типов. Постепенное расширение наших знаний о микробиоме человека импе-

ративно приводит к их взаимосвязи и комбинированию новых знаний, в частности фармакомикробиотики и лекарственных микробиомных взаимодействий, на такие классические проблемы, как колоректальный рак и антибиотическая терапия.

Теория и практика микробиома создают большой потенциал для обоснования здоровых стереотипов питания и поведения, развития новых терапевтических агентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., Le Paslier D., Yamada T. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
2. Castellarin M., Warren R.L., Freeman J.D., Dreolini L., Krzywinski M. et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012;22:299-306.
3. Clayton T.A., Baker D., Lindon J.C., Everett J.R., Nicholson J.K. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:14728-33.
4. Dethlefsen L., Relman D.A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:4554-61.
5. Dutlih B.E., Backus L., Hijum S.A., Tjalsma H. Screening metatranscriptomes for toxin genes as functional drivers of human colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:85-99.
6. El-Rakaiby M., Dutlih B.E., Rizkallah M.R., Boleij A., Cole J.N., Aziz R.K. Pharmacomicrobiomics: The impact of human microbiome variations on system pharmacology and personalized therapeutics. *OMICS* 2014;18:402-14.
7. Geng J., Fan H., Tang X., Zhai H., Zhang Z. Diversified pattern of the human colorectal cancer microbiome. *Gut Pathog* 2013;5:2.
8. Haiser H.J., Gootenberg D.B., Chatman K., Sirasani G., Balskus R.P., Turnbaugh P.J. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium *Eggerthella lensa*. *Science* 2013;341:295-8.
9. Huse S.M., Ye Y., Zhou Y., Fodor A.A. A core human microbiome as viewed through 16S rRNA sequence clusters. *PLoS ONE* 2012;7:e34242.
10. Jacobsson H.E., Jernberg C., Andersson A.F., Sjolund-Karlsson M., Jansson J.K., Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS ONE* 2010;5:e9836.
11. James L.P. Metabolomics: Integration of a new «omics» with clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:547-51.
12. Kostic A.D., Chun E., Robertson L., Glickman J.N., Gallini C.A., Michaud M., Clancy T.E. et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe* 2013;14:207-15.
13. Li K., Bihan M., Methe B.A. Analyses of the stability and core taxonomic memberships of the human microbiome. *PLoS ONE* 2013;8: e63139.
14. Rubinstein M.R., Wang X., Hao Y., Cai G., Han Y.W. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/beta-catenin signaling via its FadA adhesion. *Cell Host Microb* 2013;14:195-206.
15. Tjalsma H., Boleij A., Marchesi J.R., Dutlih B.E. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: Beyond the usual suspects. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:575-82.
16. Viaud S., Saccheri F., Mignot G., Yamazaki T., Daillere R., Hannani D., Enot D.P., Pfirschke C. et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013;342:971-6.
17. Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., Bittinger K., Chen Y., Keilbaugh S.A., Bewtra M. et al. Linking long-term dietary with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-8.
18. Wu S., Rhee K.J., Albesiano E., Rabizadeh S., Wu X., Yen H.R., Huso D.L. et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009;15:1016-22.
19. Zuckular J.P., Baxter N.T., Iverson K.D., Sadler W.D., Petrosino J.F., Chen G.Y., Schloss P.D. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis. *MBio* 2013;4:e00692-00713.

Язвенная болезнь: изменила ли она свое «лицо»?

Е.А. Пятенко, А.А. Шептулин

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Peptic ulcer: does it changed identity?

Ye.A. Pyatenko, A.A. Sheptulin

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian, Moscow, Russian Federation

Цель исследования. Оценить возможные изменения эпидемиологических показателей язвенной болезни (ЯБ): пол и возраст больных, возраст больных к моменту начала заболевания, соотношение язв желудка (ЯЖ) и язв двенадцатиперстной кишки (ЯДПК), особенности клинической картины обострений ЯБ, частоту сопутствующих изменений органов пищеварения.

Материал и методы. Методом сплошной выборки были обработаны и проанализированы 79 историй болезни пациентов с ЯБ желудка (ЯБЖ) (16 мужчин и 33 женщины), ЯБ двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) (15 мужчин и 9 женщин) и ЯБ сочетанной локализации (1 мужчина и 5 женщин). Раздельно в группах мужчин и женщин оценивали частоту выявления клинических симптомов обострения ЯБ и сопутствующих изменений.

Результаты. В настоящее время отмечаются сдвиг соотношения ЯЖ и ЯДПК в сторону язв желудочной локализации, увеличение доли женщин среди больных с ЯБ, а также среднего возраста пациентов к моменту начала заболевания. Боли в подложечной области, возникающие натощак или после приема пищи, остаются ведущим симптомом обо-

Aim of investigation. To estimate possible changes of peptic ulcer (PU) epidemiology: gender and age of patients, age at disease onset, ratio of the stomach ulcers (SU) to duodenal ulcers (DU), clinical features at relapse of PU, frequency of concomitant digestive diseases.

Material and methods. Overall 79 case records of patients with PUD of the stomach (PUS) (16 men, 33 women), PUD of duodenum (PUD) (15 men, 9 women) and PUD of combined localization (1 man and 5 women) were included in the study by continuous sampling method. Symptom frequency at PUD relapse and accompanying changes was estimated independently for male and female groups.

Results. At the present time there is a shift of PUS to PUD ratio towards more common stomach ulcer location, increase in female proportion of PU patients and mean patient age at the onset of disease. Epigastric pain that develop in fasting state or after food intake remains to be the leading symptom of PU relapse and is observed at 87.5% of male and 95.7% of female patients. Significant number of patients present with heartburn and belching, that is explained by high frequency of PU to gastroesophageal reflux disease (GERD) combination (in

Пятенко Елена Александровна — студентка V курса факультета «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: piatenkoe@gmail.com
Pyatenko Yelena A. — undergraduate student of the V year of study, faculty medicine of the future Sechenov University. Contact information: piatenkoe@gmail.com

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: arkalshep@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 06.06.2017 / Received: 06.06.2017

стрения ЯБ, который наблюдается у 87,5% мужчин и 95,7% женщин. Значительный процент пациентов, у которых возникают изжога и отрыжка, объясняется высокой частотой сочетания ЯБ с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) (у 93,8% мужчин и 83,0% женщин). Положительные результаты теста на наличие инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) были получены у 94,9% больных. Идиопатические *H. pylori*-отрицательные язвы были выявлены лишь у 5,1% пациентов.

Выводы. Современное течение ЯБ характеризуется изменением привычного соотношения мужчин и женщин среди больных, а также ЯЖ и ЯДПК, высокой частотой сочетания ЯБ с ГЭРБ. У большинства больных с ЯБ в период обострения выявляют инфекцию *H. pylori*.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori*.

93.8% of men and 83.0% of women). Positive test for *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection were received in 94.9% of patients. Idiopathic *H. pylori*-negative ulcers were detected only in 5.1% of patients.

Conclusions. The modern trend in the PU clinical course is characterized by shift of typical male to female ratio, as well as PUD to PUS ratio, the high frequency of PU to GERD combination. Most patients were admitted for relapse of PU were positive for *H. pylori* infection.

Key words: stomach peptic ulcer, duodenal peptic ulcer, *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Пятенко Е.А., Шептулин А.А. Язвенная болезнь: изменила ли она свое «лицо»? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):14-19
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-14-19

For citation: Pyatenko Ye.A., Sheptulin A.A. Peptic ulcer: does it change its identity? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):14-19
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-14-19

Введение

Установление роли инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии язвенной болезни (ЯБ) и ее рецидивов, а также успехи эрадикационной терапии привели к снижению частоты возникновения и распространенности ЯБ во многих странах мира, в том числе в России [1–4]. В то же время ответы на вопросы о том, изменились ли при этом половые и возрастные особенности, соотношение язв желудка (ЯЖ) и язв двенадцатиперстной кишки (ЯДПК), клиническая картина обострений заболевания, круг сопутствующих заболеваний, пока не получены. **Целью** представленной работы послужил поиск ответа на поставленные вопросы на основании результатов обработки историй болезни пациентов, находившихся в гастроэнтерологическом отделении многопрофильной клиники в связи с обострением ЯБ.

Материал и методы исследования

Методом сплошной выборки были обработаны и проанализированы 79 историй болезни пациентов с ЯБ желудка (ЯБЖ) (16 мужчин и 33 женщины) и ЯБ двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) (15 мужчин и 9 женщин). У 6 пациентов (1 мужчина и 5 женщин) отмечалось сочетание ЯЖ и ЯДПК. Оценивали достоверность различий между группами мужчин (32) и женщин (47), касавшихся локализации язв и возраста больных, возраста пациентов к моменту начала

заболевания, *индекса массы тела* (ИМТ), частоты выявления вредных привычек и наследственной предрасположенности, частоты клинических симптомов обострения ЯБ и сопутствующих заболеваний, в частности *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ).

Результаты исследования

Принято считать, что по распространенности ЯБЖ значительно уступает ЯБДПК, что выражается общей пропорцией 1:4 [5–7]. Полученные в работе данные свидетельствуют о том, что в настоящее время ЯБЖ встречается даже чаще, чем ЯБДПК (соотношение 2:1), причем в группе мужчин это соотношение составляло 1,1:1, а в группе женщин — 3,7:1 (различия достоверны; $p < 0,05$).

Прежде всего отмечено, что распространенность ЯБ среди женщин значительно уступает таковой среди мужчин. Это соотношение колебалось, по разным данным, от 1:2 до 1:7 [5–7]. Как показали полученные результаты, соотношение мужчин и женщин значительно различалось в группах больных с ЯБЖ и ЯБДПК: в группе больных с ЯБДПК по-прежнему доминировали мужчины (1,7:1), а в группе пациентов с ЯБЖ наблюдалось выраженное преобладание женщин (2:1) ($p < 0,05$).

Традиционно пациентов с ЯБ, особенно с локализацией язв в ДПК, было принято относить к лицам молодого возраста. Кроме того, всегда

Таблица 1

Частота жалоб больных при обострении ЯБ, абс. число (%)

Жалобы	Мужчины (n=32)	Женщины (n=47)	Достоверность различий, p
Боли в подложечной области	28 (87,5)	45 (95,7)	>0,15
«Голодные» боли	11 (34,4)	16 (34,0)	>0,8
Боли, возникающие после еды	13 (40,6)	19 (40,4)	>0,8
Изжога	12 (37,5)	25 (53,2)	>0,1
Отрыжка	15 (46,9)	30 (63,8)	>0,1
Тошнота	3 (9,4)	7 (14,9)	>0,3
Запор	2 (6,2)	8 (17,0)	>0,1

подчеркивалось, что средний возраст больных с ЯБДПК существенно меньше, чем пациентов с ЯБЖ [5, 8]. Из 24 больных с дуоденальной локализацией язвы только 4 (16,7%) были моложе 30 лет. Что касается среднего возраста больных с ЯБДПК и ЯБЖ, он несколько различался в группах мужчин и женщин: в группе мужчин средний возраст больных с ЯБЖ, действительно, существенно превышал таковой пациентов с ЯБДПК (соответственно $55,4 \pm 3,2$ и $42,4 \pm 4,9$ года; $p < 0,05$), а в группе женщин средний возраст больных с ЯБДПК, наоборот, был выше (правда, недостоверно), чем у пациенток с ЯБЖ (соответственно $55,8 \pm 4,4$ и $50,8 \pm 2,7$ года; $p > 0,1$).

Для современного течения ЯБ также характерно ее позднее начало. Так, средний возраст больных к моменту выявления ЯБДПК составил в группе мужчин $40,1 \pm 4,5$ года, в группе женщин $52,2 \pm 4,9$ года ($p > 0,05$). Средний возраст пациентов к моменту обнаружения ЯБЖ существенно не различался в зависимости от пола и составил в группе мужчин $45,2 \pm 4,3$ года, в группе женщин $47,5 \pm 2,7$ года ($p > 0,3$). В группе мужчин средний возраст к моменту начала ЯБЖ достоверно не отличался от такового к моменту начала ЯБДПК ($p > 0,2$), а в группе женщин он был даже выше (правда, недостоверно), чем к моменту начала ЯБЖ ($p > 0,1$).

Согласно данным литературы, наследственную предрасположенность к ЯБ выявляют в среднем у 30% пациентов [5]. Собственные наблюдения продемонстрировали, что обнаруженная в исследовании частота наследственной предрасположенности к ЯБ (30,4%) в целом соответствует указанным цифрам. Однако она была неодинаковой в группах мужчин и женщин: в первой группе частота наследственной предрасположенности к ЯБ составила 15,7%, во второй — 40,4% ($p < 0,05$).

В качестве важного фактора, способствующего возникновению ЯБ, как известно, рассматривается курение. По некоторым данным, распространенность этой вредной привычки среди больных с ЯБ достигает 90% [5]. В настоящее время роль этого этиологического фактора значительно умень-

шилась: в группе мужчин с ЯБ курили 28,1% пациентов, в группе женщин — 6,4% ($p < 0,05$).

Также изменился привычный облик больных с ЯБ, которые, как было принято считать раньше, характеризуются сниженной МТ. По нашим данным, ИМТ < 20 кг/м² был выявлен лишь у 3,1% мужчин и 18,6% женщин, при этом избыточная МТ (ИМТ 25–30 кг/м²) и морбидное ожирение (ИМТ > 30 кг/м²) наблюдались у 53,1 и 12,5% мужчин и 23,4 и 17,0% женщин.

В табл. 1 представлены результаты сравнительной оценки частоты жалоб, которые предъявляли больные при обострении ЯБ.

Анализ жалоб больных показал, что боли в подложечной области по-прежнему остаются ведущим симптомом обострения ЯБ: они отмечались у 87,5% мужчин и 95,7% женщин. Однако при этом такой характерный признак язвенных болей, как «голодные» боли, наблюдался у 34,2% больных, причем практически одинаково часто у мужчин (34,4%) и женщин (34,0%). В то же время у больных с изолированными ЯЖ «голодные» боли отмечались реже (правда, недостоверно), чем у пациентов с ЯДПК и сочетанными гастродуоденальными язвами (соответственно у 26,5 и 46,7%; $p > 0,05$).

После приема пищи боли возникали практически одинаково часто в группах мужчин и женщин (соответственно у 40,6 и 40,4%). При этом у больных с ЯЖ они наблюдались недостоверно чаще (у 44,9%), чем при ЯДПК и сочетанных гастродуоденальных язвах (у 30%; $p > 0,1$).

И в группе мужчин, и в группе женщин с ЯБ отмечалась высокая частота возникновения изжоги (соответственно у 37,5 и 53,2%) и отрыжки (у 46,9 и 63,8%), которые, как известно, являются симптомами ГЭРБ.

Традиционно классическими симптомами ЯБ считают тошноту и рвоту кислым содержимым желудка на высоте болей. Как свидетельствуют данные, полученные в проведенном нами исследовании, в настоящее время рвота у больных при неосложненном обострении ЯБ практически не наблюдается, а тошнота возникает сравнительно редко (у 9,4% мужчин и 14,9% женщин).

Таблица 2

Частота выявления сопутствующих заболеваний органов пищеварения при эзофагогастродуоденоскопии и ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, абс. число (%)

Заболевания	Мужчины (n=32)	Женщины (n=47)	Достоверность различий, p
ГЭРБ	30 (93,8)	39 (83,0)	>0,1
В том числе:			
катаральный эзофагит	21 (65,7)	33 (70,2)	>0,5
эрозивный эзофагит	9 (28,1)	6 (12,8)	>0,05
Недостаточность кардии	19 (59,4)	29 (61,7)	>0,8
Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы	9 (28,1)	13 (27,7)	>0,8
Эрозии желудка	10 (31,2)	9 (19,1)	>0,2
Эрозии луковицы ДПК	5 (15,6)	6 (12,8)	>0,6
Дуоденогастральный рефлюкс	11 (34,4)	16 (34,0)	>0,9
Билиарный сладж	12 (37,5)	27 (57,4)	>0,05

Запор раньше рассматривали как часто возникающее нарушение функции кишечника у больных с ЯБ (у 50%). В проведенном нами исследовании он был отмечен лишь у 6,2% мужчин и 17,0% женщин.

В табл. 2 представлены результаты сравнительной оценки частоты выявления сопутствующих заболеваний органов пищеварения при эзофагогастродуоденоскопии и ультразвуковом исследовании органов брюшной полости у больных с ЯБ.

Отмеченная ранее высокая частота возникновения изжоги и отрыжки у больных с ЯБ нашла подтверждение в частом обнаружении сопутствующих заболеваний пищевода: ГЭРБ, грыж пищеводного отверстия диафрагмы, недостаточности кардии. Также нередко у больных выявляли сопутствующие эрозивные поражения желудка и ДПК, дуоденогастральный рефлюкс, билиарный сладж.

При анализе результатов исследования на наличие инфекции *H. pylori* большинство (94,9%) больных оказались *H. pylori*-положительными. Идиопатические *H. pylori*-отрицательные язвы были выявлены лишь у 4 (5,1%) пациентов.

Обсуждение результатов исследования

Изменение соотношения ЯЖ и ЯДПК в общей структуре ЯБ в сторону уменьшения удельного веса дуоденальных язв и увеличения удельного веса ЯЖ, наблюдающееся в последние десятилетия, отмечали и другие авторы [9–11], причем, как подчеркивали J.M. Groenen и соавт. [9], «вполне возможно, что такая тенденция приведет к возвращению эпидемиологической ситуации, существовавшей 100 лет назад, когда язвы желудка выявлялись чаще, чем язвы двенадцатиперстной кишки». Причины такого изменения

пока не выяснены, но правомерно предположить, что оно может быть связано с обнаруженным нами значительным увеличением возраста больных к моменту начала заболевания (5-е десятилетие жизни), в котором чаще возникает ЯБЖ. Увеличение среднего возраста больных к моменту начала ЯБ было отмечено и в других работах [9]. Возможно, оно обусловлено уменьшением частоты инфицированности *H. pylori* лиц молодого возраста [12].

Инфекция *H. pylori* в большинстве случаев является облигатным, но отнюдь не единственным этиологическим фактором ЯБ. Установлено, что отягощенная наследственность играет существенную роль в возникновении ЯБ у женщин, а курение — у мужчин. Случаев приема лекарственных препаратов, способствующих развитию язвенных поражений желудка и ДПК (ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), в данном исследовании не отмечено.

Что касается клинической картины обострений ЯБ, то она во многом сохранила свои прежние черты. Не подтвердилась точка зрения о нередко наблюдающемся бессимптомном течении обострений ЯБ [6, 13]. Как показали результаты работы, у большинства пациентов с ЯБ обострения протекали с болями в подложечной области, которые были связаны с приемом пищи, а при ЯБДПК наблюдались «голодные» боли, как это было и в далекие 20-е годы прошлого столетия, когда «врач, входивший в комнату больного, видел у него на ночном столике стакан молока и кусочек белого хлеба» [14]. Что касается того факта, что при неосложненном течении обострений ЯБ редко отмечаются такие считавшиеся прежде классические симптомы, как тошнота, рвота и запор, на это обращали внимание уже в начале 90-х годов [15].

Установленная в исследовании частота сочетания ЯБ с эндоскопически подтвержденной ГЭРБ и ее характерными симптомами (изжога, отрыжка) оказалась значительно выше той, которую обычно приводят в литературе (15–60%) [6, 16]. Столь высокая частота сочетания ЯБ и ГЭРБ объясняется, по нашему мнению, двумя факторами. Во-первых, ЯБ и ГЭРБ относятся к группе кислотозависимых заболеваний, кроме того, в патогенезе обоих заболеваний существенную роль играют нарушения моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта [17]. Во-вторых, в тех медицинских учреждениях, в которых изучают заболевания пищевода, чаще выявляют сочетание ЯБ и ГЭРБ, поскольку работающие в них врачи-эндоскописты привыкли тщательно оценивать состояние слизистой оболочки пищевода. Нередко, к сожалению, встречаются протоколы эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта, в которых описание пищевода ограничивается одной фразой: «пищевод свободно проходит».

Большой интерес, по нашему мнению, представляет оценка выявленной при анализе историй болезни частоты инфицирования больных с ЯБ *H. pylori*. В последние годы в литературе оживленно дискутируется вопрос о *H. pylori*-отрицательных гастродуоденальных язвах, не связанных также с приемом НПВП, которые получили название «идиопатические» [18]. По этому вопросу четко обозначились две точки зрения. В соответствии с первой частота образования таких гастродуоденальных язв высока (21,6–35%) и продолжает расти [19, 20]. Согласно второй, частота

возникновения идиопатических гастродуоденальных язв в действительности очень низкая (1,6–4%) и большая часть *H. pylori*-отрицательных язв на самом деле являются ложноотрицательными [21, 22]. Собственные данные подтверждают вторую точку зрения и показывают, что при правильном тестировании на наличие инфекции *H. pylori* (применение нескольких методов в случае отрицательного результата, получение большего числа биоптатов, учет недавнего приема больными антибиотиков и ингибиторов протонной помпы) частота выявления *H. pylori*-отрицательных идиопатических гастродуоденальных язв невысока.

Выводы

Современное течение ЯБ характеризуется изменениями эпидемиологических показателей, заключающимися в сдвиге соотношения ЯЖ и ЯДПК в сторону язв желудочной локализации, увеличении удельного веса женщин среди больных с ЯБ, а также среднего возраста пациентов к моменту начала заболевания.

Боли в подложечной области, возникающие натощак или после приема пищи, остаются ведущим симптомом обострения ЯБ, который наблюдается у большинства пациентов. Значительный процент пациентов, у которых возникают изжога и отрыжка, объясняется высокой частотой сочетания ЯБ и ГЭРБ.

При соблюдении правил тестирования на наличие инфекции *H. pylori* идиопатические *H. pylori*-отрицательные язвы выявляют редко (у 5,1% больных).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Список литературы/References

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(6):40-54 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V. et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(6):40-54.].
2. Alakkari A., Zullo A., O'Connor H.J. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2011;16(Suppl 1):33-7.
3. Nervi G., Liatopoulou S., Cavallaro L.G. et al. Does *Helicobacter pylori* infection eradication modify peptic ulcer prevalence? A 10 years endoscopic survey. *World J Gastroenterol* 2006; 12:2398-401.
4. Bartholomeeusen S., Vandenbroucke J., Truysers C., Buntinx F. Time trends in the incidence of peptic ulcers and oesophagitis between 1994 and 2003. *Br J Gen Pract* 2007; 57:497-9.
5. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Шептулин А.А. Язвенная болезнь. М.: Медицина; 1987. 288 с. [Vasilenko V.Kh., Grebenev A.L., Sheptulin A.A. Peptic ulcer. M.: Meditsina; 1987. 288 p.].
6. Hotz J. Peptische Läsionen an Magen und Zwölffingerdarm. In: *Gastroenterologie* (Hrsg. Goebell H.). München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1992. P. 434-53.
7. Gossner L., Hahn E.G. Peptisches Ulkus und Erosionen im Duodenum. In: *Klinische Gastroenterologie* (Hrsg. Hahn E.G., Reimann J.). Stuttgart-New York: Thieme. Bd 1. S.741-55.
8. Ernst H., Hahn E.G. Ulkus und Erosionen im Magen. In: *Klinische Gastroenterologie* (Hrsg. Hahn E.G., Reimann J.). Stuttgart- New York: Thieme. Bd 1. S.730-40.
9. Groenen J.M., Kuipers E.J., Hansen B.E. Incidence of duodenal ulcers and gastric ulcers in a Western population: Back to where it started. *Can J Gastroenterol* 2009; 23:604-8.
10. Jang H.J., Choi M.H., Shin W.G. et al. Has peptic ulcer disease changed during the past ten years in Korea?

- A prospective multi-center study. Dig Dis Sci 2008; 53:1527-31.
11. Carli D.M., Pires R.C., Rohde S.L. Peptic ulcer frequency differences related to *H.pylori* or aines. Arq Gastroenterol 2015; 52:46-9.
 12. Eusebi L., Zagari M., Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 2014; 19 (Suppl 1):1-5.
 13. Spechler S.J. Peptic ulcer disease and its complications. Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease (Ed. Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H.). 7th ed. Saunders; 2001. Vol.1. P. 747-81.
 14. Bergmann G. Ulcus pepticum (ventrikuli, duodeni, jejuni). In: Erkrankungen der Verdauungsorgane. Teil 1. Berlin; 1926.
 15. Шептулин А.А., Санкина Е.А. Некоторые классические представления о больных язвенной болезнью — реальны ли они? Клин мед 1993; 4:64-6 [Sheptulin A.A., Sankina Ye.A. Classical concepts on peptic ulcer patients - how real are they? Klin med 1993; 4:64-6].
 16. Хромов В.Л. Особенности клинического течения, диагностики и лечения сочетания язвенной болезни и рефлюкс-эзофагита: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 1997 [Khromov V.L. Features of clinical course, diagnosis and treatment of peptic ulcer combined to reflux esophageal: Author's abstract. MD degree thesis. M.; 1997].
 17. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012 [Tsimmerman Ya.S. Gastroenterology. M.: GEOTAR-Media; 2012].
 18. Chung C.-S., Chiang T.-H., Lee Y.-C. A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. Korean J Intern Med 2015; 30:559-70.
 19. Jyothereswaran S., Shah A.N., Jin H.O. et al. Prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? Am J Gastroenterol 1998; 93:574-8.
 20. Charpignon C., Lesgourgues B., Pariente A. Peptic ulcer disease: one in five is related to neither Helicobacter pylori non aspirin/NSAID intake. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38:946-54.
 21. Gispert L.P., Calvet X. Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:791-815.
 22. Sbrozzi-Vanni A., Zullo A. Di Giulio E. et al. Low prevalence of idiopathic peptic ulcer disease: an Italian endoscopic survey. Dig Liver Dis 2010; 42:773-6.

Редакционный комментарий

Анализ публикуемых работ, а также докладов на представительных международных конгрессах и конференциях, посвященных проблеме язвенной болезни, показывает, что в настоящее время основное внимание уделяется таким вопросам, как повышение эффективности эрадикации инфекции *H. pylori*, профилактика и лечение гастро-дуоденальных язв и эрозий, вызванных приемом НПВП (НПВП-гастропатия), частота и причины возникновения идиопатических гастродуоденальных язв, не связанных с инфекцией *H. pylori* и приемом НПВП. Что касается эпидемиологии язвенной болезни, то ее изучение обычно ограничивается констатацией снижения частоты и распространенности ее неосложненных форм. Вопросы о том, изменился ли «портрет» больного язвенной болезнью, остались ли прежними

его жалобы при ее обострении, каким стал круг заболеваний, сочетающихся с язвенной болезнью, перестали почему-то входить в сферу интересов специалистов, занимающихся изучением данного заболевания. Актуальность представленной статьи состоит в том, что она возвращает нас в лоно клиники, без тщательного анализа которой невозможно в полной мере ответить на вопрос, что изменилось в последние десятилетия в течении язвенной болезни. Другая особенность этой публикации заключается в том, что основная часть работы (изучение и анализ архивных историй болезни) выполнена студенткой 4-го (сейчас уже 5-го) курса, только начинающей свой путь в науке. Как видно из этой статьи, не всегда первый блин бывает комом. Поздравляя автора с творческой удачей, желаем ей дальнейших успехов в учебе и научной деятельности!

Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов, Ю.П. Сиволап, В.Д. Луньков, М.С. Жаркова, Р.В. Масленников

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society

V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, Yu.P. Sivolap, V.D. Lunkov, M.S. Zharkova, R.V. Maslennikov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель публикации. Познакомить практикующих врачей с рекомендациями Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению пациентов с алкогольной болезнью печени.

Основные положения. Проблема употребления алкоголя с вредными последствиями для здоровья чрезвычайно актуальна для России. *Алкогольная болезнь печени* (АБП) — клинко-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем — от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий — фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Алкогольный цирроз печени вносит существенный вклад в смертность населения от болезней органов пищеварения. Оценка стандартных доз алкоголя, опросники CAGE и AUDIT служат скрининговыми инструментами для выявления алкогольной зависимости. С целью подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяют определение углеводно-дефи-

The aim of publication. To present clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society on diagnosis and treatment of alcoholic liver disease to general practitioners.

Summary. Harmful alcohol intake is the burning issue for Russia. The alcoholic liver disease (ALD) is a clinical and morphological entity that encompasses several forms of the liver parenchyma lesions resulting from alcohol abuse, that range from steatosis to alcoholic hepatitis (steatohepatitis) followed by progression to fibrosis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Alcoholic liver cirrhosis gives significant impact to digestive disease associated motility. Alcohol addiction screening may be carried out by estimation of the standard doses of alcohol, application of CAGE and AUDIT questionnaires. Gamma-glutamyltranspeptidase activity and the level of carbohydrate-deficient transferrin are recommended to verify regular alcohol abuse in clinical practice. Abstinence from alcohol is the first line and the basic therapeutic procedure for any form and stage of ALD. Short therapeutic interventions practice helps to cope with alcoholic issue at any stage, gives the chance

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1
Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, chief research associate, Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.
Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1.

Поступила: 15.10.2017 / Received: 15.10.2017

цитного (десиализированного) трансферрина и гамма-глутамилтранспептидазы. Абстиненция — это первоочередная и одна из основных терапевтических мер при любой форме и стадии АБП. Практика кратких профилактических консультирований помогает справиться с алкогольной проблемой на любой ее стадии, дает возможность мотивировать пациента, в том числе к лечению алкогольной зависимости, приему лекарственных препаратов. Специфическую медикаментозную терапию проводят при алкогольном гепатите в зависимости от тяжести течения и алкогольном циррозе печени.

Заключение. Количество принимаемого алкоголя и стиль его употребления необходимо систематизированно изучать в клинической практике врача любого профиля, в частности у пациентов с заболеваниями печени. Оценка жизненного прогноза пациента, лечение АБП, выбранное в зависимости от ее стадии и степени тяжести, нацелены на снижение смертности при АБП.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, опросник CAGE, опросник AUDIT, индекс Мэддрей, тиамин, адеметионин, эссенциальные фосфолипиды.

to motivate the patient, including the treatment of addiction to alcohol, intake of drugs. Specific pharmaceutical therapy is carried out at alcoholic hepatitis in relation to severity and alcoholic liver cirrhosis.

Conclusion. The amount of consumed alcohol and drinking pattern should be systematized in clinical practice of the doctor of any specialty, first of all — for patients with liver diseases. Life prognosis estimation, ALD treatment are selected according to the stage and severity and aimed to decline in ALD-related motility.

Key words: alcoholic liver disease, CAGE questionnaire, AUDIT questionnaire, Maddrey's score, thiamin, ademetionine, essential phospholipids.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Лунков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):20-40
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40

For citation: Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):20-40
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40

Вступление

По данным ВОЗ, употребление алкоголя ассоциировано с риском развития более чем 200 заболеваний, среди которых следует выделить *цирроз печени* (ЦП), рак различной локализации и сердечно-сосудистые заболевания, а также различные виды травматизма. Смертность при заболеваниях органов пищеварения в связи со злоупотреблением алкоголем занимает третье место в структуре смертности в связи с последствиями алкоголизма. Вклад алкогольных поражений органов пищеварения в общее «бремя болезней», связанное с употреблением алкоголя и выражаемое показателем DALY (*disability-adjusted life year, что означает годы, скорректированные по нетрудоспособности*), составляет 13,6% [1].

Алкогольная болезнь печени. Определение

Алкогольная болезнь печени (АБП) — клико-морфологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем —

от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий — фиброза, ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы.

Для формулировки диагноза АБП в соответствии с МКБ-10 в клинической практике используют следующие коды:

K70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени [стеатоз]

K70.1 Алкогольный гепатит

K70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени

K70.3 Алкогольный цирроз печени

K70.4 Алкогольная печеночная недостаточность

K70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

При употреблении спиртных напитков в гепатотоксичных дозах далеко зашедшие стадии АБП (выраженный фиброз и ЦП) формируются лишь у 10–20% пациентов [2], что отражает влияние ряда факторов (генетические, стиль приема алкоголя и т.д.) на прогрессирование поражения печени.

Гепатотоксичные дозы алкоголя: для мужчин более 40–80 г/сут в пересчете на чистый эта-

нол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (10 об%), 800–1600 мл пива (5 об%); для женщин доза в 2 раза меньше — более 20 г этанола в сутки. Количество алкоголя в крови рассчитывают с помощью формулы Widmark: $\text{об\%} \times 0,8 = \text{количество чистого этанола в граммах на 100 мл напитка}$ [3, 4].

Среди факторов, определяющих характер повреждения печени, наиболее значимы следующие: количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, пол, этническая принадлежность. Быстрое прогрессирование АБП наблюдается у лиц с ожирением, синдромом перегрузки железом, инфицированных вирусами гепатитов С и В [2, 4]. Риск развития ЦП возрастает при употреблении алкоголя в опасных дозах в течение 10 лет и более. Данные литературы о частоте развития алкогольного ЦП существенно различаются — от 6 до 41% [4–6].

Женский пол — независимый фактор риска развития АБП. В нескольких исследованиях показано, что после употребления одного и того же количества спиртного концентрация алкоголя в крови у мужчин и женщин различна. Данный факт можно объяснить разной активностью фермента желудочной алкогольдегидрогеназы (у женщин она ниже, вследствие чего наблюдается более активный метаболизм этанола в печени), различиями в содержании жира и колебаниями степени абсорбции алкоголя в разные фазы менструального цикла [2, 4].

Алкоголь характеризуется высокой калорийностью, вследствие чего у принимающих его лиц уменьшается аппетит; кроме того, этанол снижает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ, что также способствует прогрессированию АБП. Ожирение и избыток массы тела повышают риск развития АБП [7].

Важную роль в развитии АБП играет генетический полиморфизм ферментов, особенно *алкогольдегидрогеназы* (АДГ), *ацетальдегиддегидрогеназы* (АлДГ) и цитохрома P450, а также генов АДГ, АлДГ и МЭОС [8]. Известно, что у человека за большую часть активности АДГ в печени отвечают 3 изофермента: АДГ1, АДГ2, АДГ3. Из них наибольшее значение имеет АДГ2 — ген, которой имеет 3 аллельных варианта: АДГ2*1, АДГ2*2, АДГ2*3, причем первый распространен в основном среди европеоидов, второй — среди азиатов, третий — среди негроидов. Скорость образования ацетальдегида АДГ2*1 в 30–40 раз меньше, чем АДГ2*2 и АДГ2*3, вследствие чего при употреблении одинаковых доз алкоголя его токсический эффект у азиатов и африканцев будет более выраженным, чем у европейцев [2, 8].

В настоящее время обсуждается вопрос о влиянии полиморфизма гена PNPLA3, аллели G

(patatin-like phospholipase domain-containing protein 3), также известного как адипонутрин, на тяжесть алкогольного повреждения печени [9] и выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом. В исследовании STOPAN показано, что гомозиготное состояние по аллели GG гена PNPLA3 — независимый фактор риска, уменьшающий краткосрочную и среднесрочную выживаемость пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом (90 и 450 дней соответственно), несмотря на абстиненцию [10].

Распространенность алкогольной болезни печени в Российской Федерации

С 1990 по 2014 г. в Восточно-Европейском регионе, в котором находятся РФ, Беларусь, Молдова и Украина, на 22% выросла смертность, ассоциированная с пагубными последствиями злоупотребления алкоголем. В течение того же периода времени в Юго-Восточном регионе, который объединяет такие страны, как Армения, Азербайджан, Грузия, Казахстан, Киргизстан, Таджикистан, Узбекистан, Туркменистан, Турция, аналогичный показатель увеличился на 65%. При этом в странах Европейского Союза, в частности в странах Средиземноморья, этот показатель, наоборот, снизился на 27%, а в Центрально-Европейской части — на 25% [1, 11].

По данным официальной статистики РФ, алкоголь входит в число основных факторов смерти в российской популяции, составляя 11,9%. Почти у половины умерших (47,7%) причиной летального исхода служат фатальные изменения во внутренних органах, у $\frac{1}{5}$ (21,7%) — несчастные случаи; 35% больных алкоголизмом умирают в молодом, наиболее активном возрасте (20–50 лет). Особенно остро данная проблема стоит перед врачами-гастроэнтерологами. По данным главного внештатного гастроэнтеролога Минздрава России академика В.Т. Ивашкина, за первое полугодие 2015 г. в 20 регионах РФ увеличилась смертность при заболеваниях органов пищеварения. Данный факт послужил основанием для анализа сложившейся ситуации, результаты которого обсуждались на объединенном заседании профильной комиссии Минздрава России и главных гастроэнтерологов субъектов РФ в рамках XXI Российской гастроэнтерологической недели (12–15 октября 2015 г., г. Москва, РФ). Отмечено, что причиной смерти от заболеваний органов пищеварения в 50–80% случаев послужил ЦП, преимущественно алкогольной и вирусной этиологии. Главный гастроэнтеролог г. Москвы профессор И.Г. Бакулин привел показатели деятельности медицинских организаций Департамента здравоохранения г. Москвы за 2013–2014 гг., согласно которым из 5367 госпи-

тализированных пациентов с ЦП умерли 2039, из них больные алкогольным ЦП составили 50%. По данным ВОЗ, стандартизованная смертность при ЦП в РФ на 2014 г. составила 203,7 на 100 тыс. населения, при алкогольном ЦП — 108,1 [1].

По результатам скрининга болезней печени на примере случайно включенных в исследование 5000 жителей г. Москвы установлено, что распространенность АБП в популяции составляет 6,9% [12].

Результаты скрининга пациентов гастроэнтерологических стационаров и поликлиник г. Москвы на предмет употребления алкоголя с вредными последствиями (тестирование с помощью вопросников CAGE и AUDIT-C) свидетельствуют о том, что каждый второй (49,8%) пациент трудоспособного возраста ($43,18 \pm 13,04$ года) злоупотребляет алкоголем, из них мужчины и женщины составили 30,1 и 19,7% соответственно. Среди пациентов с морфологически подтвержденным диагнозом «алкогольный и алкогольно-вирусный ЦП» выявлен у 30%, алкогольный и алкогольно-вирусный гепатит с фиброзом — у 18%, сочетание АБП и *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) — у 11% [13].

С целью уменьшения вреда, наносимого алкоголем населению РФ, запланирован комплекс мер с участием государственных структур, врачебного сообщества, профессиональных организаций.

Стиль употребления алкоголя в России

Алкоголь — это психоактивная субстанция, способная вызывать зависимость.

В России употребление алкоголя с вредными последствиями (в соответствии с МКБ-10) представляет собой медицинскую, экономическую и социальную проблему. Число больных алкоголизмом и алкогольными психозами, зарегистрированных наркологической службой в 2012 г., составило 1922 836 человек, или 1344,1 на 100 тыс. населения ($\sim 1,3\%$ от общей численности населения), 435617 пациентов обратились за наркологической помощью в связи с употреблением алкоголя с вредными последствиями. Таким образом, суммарное число больных с алкогольными расстройствами в 2012 г. составило 2 358 453. Общий показатель распространенности алкогольных расстройств остается высоким и составляет 1648,6 на 100 тыс. населения — 1,6% населения страны [14].

А.Ю. Егоров и соавт. [15] провели скрининг алкогольной зависимости у пациентов, поступивших в течение нескольких дней в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе в Санкт-Петербурге. Согласно полученным данным, алкогольная зависимость выявлена у 16,7% от всех поступивших в этот период больных, употребление алкоголя с пагубными последствиями — у 3,5%. При этом лишь 3,2% этих больных состо-

яли на наркологическом учете, т.е. в поле зрения наркологов попадал лишь каждый шестой—седьмой больной, нуждающийся в специализированной наркологической помощи. Столь тревожная ситуация послужила поводом для выработки государственной концепции по снижению вреда, наносимого населению вследствие злоупотребления алкоголем [16].

Анализ популяционного исследования, выполненного в г. Москве в 2012 г., в которое были включены 5000 участников, показал, что злоупотребляют алкоголем 12,5% из обследованных лиц, а зависимость наблюдается у 5% согласно ответам на вопросы валидизированных опросников CAGE и AUDIT (описание вопросников см. далее). Употребление алкогольных напитков в дозе, наносящей вред здоровью (более 2 баллов в опроснике CAGE, более 16 баллов в опроснике AUDIT; $p=0,04$), — независимый фактор риска повреждения печени [12].

Одна из причин высокой смертности при вредных последствиях алкоголизации населения — характерный для России стиль употребления преимущественно крепких алкогольных напитков в отличие от большинства европейских средиземноморских стран, где пьют преимущественно вино.

В России неоднократно проводили популяционные исследования с целью изучения особенностей употребления алкогольных напитков. Последняя публикация (2014 г.) основана на результатах анонимного анкетирования выборки населения г. Ярославля в количестве 1000 человек. В исследовании изучали отношение населения к проблемам потребления алкоголя, частотно-количественные характеристики употребления различных видов алкогольных напитков, наличие у опрашиваемых типичных проблем, связанных с употреблением алкоголя, а также определяли половые и возрастные различия, выявляли группы риска. Наибольшая часть опрошенных были в трудоспособном возрасте, проживали в семье, имели детей, были заняты активной трудовой деятельностью и имели доход на семью от 20000 до 50000 рублей в месяц. При этом среди мужчин доля предпочитавших крепкие напитки составила 83%, пиво — 64%, в то время как 72% женщин предпочитали сухое вино и 44% — крепкие напитки. Каждый четвертый мужчина (23%) и каждая двенадцатая женщина (8,1%) употребляли алкоголь не реже 2–3 раз в неделю. При этом около 40% мужчин выпивали за один раз 7 стандартных доз (определение стандартной дозы см. далее) крепкого алкоголя и более (210 г и более) [17].

Время приема пищи также оказывает влияние на последствия употребления алкоголя. Так, при употреблении алкоголя во время еды риск развития хронических заболеваний меньше, чем при употреблении его в отдельное от приема

пищи время. Опубликованные в 2016 г. результаты мета-анализа с включением пяти когортных исследований и четырех исследований случай–контроль (1990 случаев и 432133 участника), свидетельствуют, что при употреблении не менее двух чашек кофе в день снижается риск развития ЦП, в том числе алкогольного [18].

Скрининговые инструменты для выявления алкогольной зависимости/употребления алкоголя с пагубными последствиями

Количество принимаемого алкоголя и стиль его употребления необходимо систематизированно изучать в клинической практике врача любого профиля, в частности у пациентов с заболеваниями печени. В международном сообществе принято выражать количество алкоголя в граммах, рассчитывая его по количеству принятых индивидуумом *стандартных доз* – СД («standart drink» в англоязычной литературе).

Одна СД = 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т.п.), 250 мл 5% пива, 100 мл 12% вина.

Для удобства восприятия и экономии времени врача на рис. 1 показано соответствие объема и крепости применяемых в быту алкогольных напитков количеству содержащихся в них СД алкоголя.

Количество СД алкоголя в напитке можно рассчитать следующим образом:

Количество СД алкоголя = Объем (мл) × ABV (%) × 8/10000,
где ABV(%) = Alcohol by volume (%), что означает процент алкоголя в напитке.

Гепатотоксичные дозы алкоголя: для мужчин 40–80 г/сут в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (крепость 10%), 800–1600 мл пива (крепость 5 об%); для женщин более 20 г этанола в сутки.

Сбор алкогольного анамнеза (скрининг) должен быть стандартизован. Для этого существуют валидизированные опросники, «золотым стандартом» среди которых остается вопросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test), разработанный ВОЗ в 1982 г., который демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в разных странах. Вопросник AUDIT включает 10 вопросов, которые можно условно разделить на секции: вопросы № 1–3 дают возможность получить от пациента информацию о количестве принимаемого алкоголя, вопросы № 4–6 направлены на выявление зависимости, вопросы № 7–10 позволяют получить информацию о проблемах, которые ассоциированы с приемом алкоголя (табл. 1). Каждый пункт оценивают путем выбора варианта ответа пациентом с последующим подсчетом баллов. В зависимости от количества набранных баллов производят интерпретацию теста.

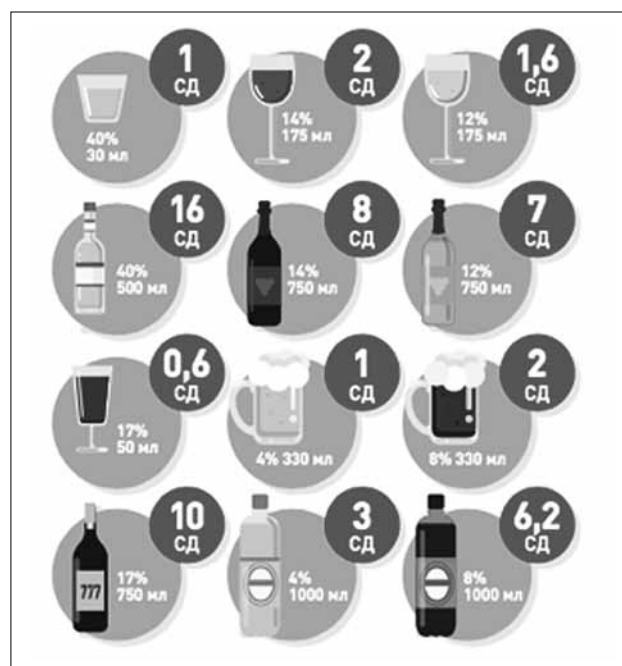


Рис. 1. Соответствие объема и крепости применяемых в быту алкогольных напитков количеству содержащихся в них стандартных доз алкоголя

Fig. 1. Pure ethanol content in common alcoholic beverages according to their volume and alcohol by volume

Интерпретация результатов:

- 8–15 баллов – пациенту следует уменьшить количество потребляемого спиртного;
- 16–19 баллов – употребление алкоголя наносит вред, целесообразно немедленно изменить кратность приема и количество выпиваемого спиртного;
- 20 баллов и более – вероятна алкогольная зависимость.

Широко применяют сокращенную версию вопросника AUDIT – AUDIT-C, которая включает только первые три вопроса. *Интерпретация результатов:* тест считают положительным, если у мужчины насчитывается 4 балла и более, а у женщины – 3 балла и более. Как правило, чем больше баллов, тем больше вероятность того, что стиль употребления алкоголя оказывает негативное влияние на организм человека.

Национальный институт по вопросам злоупотребления алкоголем и алкоголизма США (National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism) рекомендует использовать в качестве старта скрининга вопрос № 3 из вопросника AUDIT: Как часто вы выпиваете 6 доз и более в течение 1 дня (т.е. ~180 мл водки или других крепких напитков либо ~600 мл вина и т.п.)? В случае ответа «1 раз в неделю» либо «ежедневно или почти ежедневно» рекомендуется далее заполнить весь вопросник AUDIT.

Таблица 1

Вопросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test)

№	Вопросы	Количество баллов				
		0	1	2	3	4
1	Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?	Никогда	1 раз в месяц и реже	2–4 раза в месяц	2–3 раза в неделю	4 раза и более в неделю
2	Сколько спиртного Вы обычно принимаете в течение одного дня (измеряется в дозах) 1 доза = 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т.п.), 250 мл 5% пива, 100 мл 12% вина	1–2	3–4	5–6	7–9	10 и более
3	Как часто Вы выпиваете 6 доз и более в течение одного дня (т.е. ~180 мл водки или других крепких напитков либо ~600 мл вина и т.п.)	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
4	Как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром для устранения похмелья?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
5	Как часто в течение последнего года, начав прием спиртного, Вы не могли самостоятельно остановиться	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
6	Как часто в течение последнего года Вы меняли свои планы и не выполняли свои рутинные обязанности из-за алкоголя	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
7	Как часто за последний год у Вас возникало чувство вины на следующий день после употребления алкоголя?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
8	Как часто за последний год Вы были не способны вспомнить, что было накануне, из-за того что были пьяны?	Никогда	Менее 1 раза в месяц	1 раз в месяц	1 раз в неделю	Ежедневно или почти ежедневно
9	Являлось ли когда-либо употребление Вами алкоголя причиной телесных повреждений у Вас или других людей?	Никогда	—	Да, но это было более чем год назад	—	Да, в течение этого года
10	Случалось ли, что Ваш родственник, знакомый или доктор проявлял озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя либо предлагал прекратить выпивать?	Никогда		Да, но не в этом году		Да, в течение этого года

Вопросник CAGE — один из хорошо апробированных и информативных тестов в мире. Он позволяет заподозрить у пациента алкогольную зависимость. Вопросник прост для заполнения, врач легко и быстро оценивает ответы больных.

Содержание вопросника CAGE (четыре вопроса):

1. Ощущали ли вы когда-либо потребность уменьшить количество употребляемого алкоголя?

2. Раздражает ли Вас критика окружающих по поводу того, как Вы принимаете алкоголь и в каком количестве?

3. Испытывали ли Вы когда-либо чувство вины на следующий день после выпивки?

4. Употребляете ли Вы алкоголь на следующее утро после выпивки из-за похмелья?

Интерпретация результатов:

- положительный ответ на **один** из четырех вопросов (даже если таковым является последний, четвертый) не дает оснований для конкретных выводов;

- положительные ответы на **два** вопроса свидетельствуют об эпизодическом употреблении спиртных напитков (эпизодическое пьянство);

- положительные ответы на **три** вопроса позволяют предполагать систематическое употребление алкоголя (бытовое пьянство);

- положительные ответы на все **четыре** вопроса почти наверняка указывают на систематическое употребление алкоголя, приближающееся к состоянию алкогольной зависимости (алкоголизма) или уже сформировавшейся зависимости. В этом случае необходимо предпринять меры для коррекции сложившейся ситуации или, возможно, обратиться к специалисту. Тест считают положительным при наличии двух положительных ответов и более [2, 3, 19].

Английская версия вопросника CAGE дает возможность понять происхождение аббревиатуры: 1. Have you ever felt you needed to Cut down on your drinking? 2. Have people Annoyed you by criticizing your drinking? 3. Have you ever felt Guilty about drinking? 4. Have you ever felt you needed a drink first thing in the morning (Eye-opener) to steady your nerves or to get rid of a hangover?

Систематика и диагностика расстройств, связанных с употреблением алкоголя

Патологические состояния, ассоциированные с алкоголем, разделяют на две основные категории: расстройства употребления алкоголя и расстройства, вызванные употреблением алкоголя.

Расстройства употребления алкоголя включают злоупотребление алкоголем (или чрезмерное употребление алкоголя) и алкогольную зависимость, или алкоголизм. Диагностика алкогольной зависимости основывается на формализованных критериях МКБ-10, универсальных для любых психоактивных веществ.

Для констатации зависимости от алкоголя требуется наличие трех и более признаков из приведенного ниже перечня, наблюдавшихся в одно и то же время в течение последнего года:

- сильное желание выпить или чувство непреодолимого влечения к употреблению алкоголя;
- нарушение контроля над употреблением алкоголя, а именно его началом, продолжительностью и принимаемыми дозами;
- физиологическое состояние отмены при уменьшении или прекращении употребления

алкоголя, проявляющееся характерными симптомами либо новым приемом алкоголя или похожего на него вещества для уменьшения выраженности или предупреждения возникновения этих симптомов;

- толерантность, проявляющаяся повышением доз алкоголя, необходимых для достижения эффектов, которых ранее удавалось достичь при употреблении меньших доз;

- нарастающее пренебрежение альтернативными удовольствиями или интересами, увеличение количества времени на приобретение и употребление алкоголя либо на то, чтобы прийти в себя после его употребления;

- продолжение употребления алкоголя, несмотря на очевидные пагубные последствия.

В классификации DSM-5, используемой в США и некоторых других странах, впервые в истории создания диагностических классификаторов устранено разграничение чрезмерного употребления алкоголя и алкогольной зависимости, что облегчает оказание помощи пациентам, испытывающим трудности с алкоголем, врачами любых специальностей, в том числе гастроэнтерологами.

Расстройства, вызванные употреблением алкоголя, — это его неблагоприятные медицинские последствия: алкогольное поражение внутренних органов (включая АБП) и алкогольное поражение нервной системы (в том числе алкогольная полинейропатия), а также психические расстройства (например, алкогольные психозы).

Расстройства употребления алкоголя, в первую очередь алкогольная зависимость, входят в компетенцию психиатров и наркологов, расстройства, вызванные употреблением алкоголя, — предмет деятельности интернистов и неврологов, а также врачей других специальностей в зависимости от характера пагубных последствий пьянства.

Терапевтическую помощь пациентам с алкогольными расстройствами обычно оказывают в два этапа: первый — лечение синдрома отмены алкоголя и предупреждение либо лечение его осложнений — алкогольной эпилепсии и алкогольного делирия; второй — противорецидивная и поддерживающая терапия.

«Золотой стандарт» в лечении синдрома отмены алкоголя — бензодиазепины, из которых препаратами первой линии служат диазепам и клонидин. Альтернативой бензодиазепинам в лечении синдрома отмены алкоголя являются антиконвульсанты с нормотимическими свойствами, включая карбамазепин и вальпроаты, реже используют топирамат и ламотриджин; имеются также сообщения об эффективности прегабалина и габапентина в плане уменьшения выраженности проявлений синдрома отмены.

Доказанной клинической эффективностью в противорецидивной и поддерживающей тера-

пии алкогольной зависимости характеризуются дисульфирам (наименее предпочтительный в связи с низкой приверженностью пациентов лечению и достаточно высоким риском развития побочных эффектов и опасных осложнений терапии), акампрокат (не зарегистрированный в Российской Федерации), налтрексон и налмефен. Кроме того, получены данные об эффективности в лечении алкогольной зависимости упомянутых выше антиконвульсантов, а также баклофена, ондансетрона, мемантина и некоторых других лекарственных средств.

Опасным осложнением систематического злоупотребления алкоголем является синдром Вернике—Корсакова, развитие которого связано с дефицитом тиамина (витамин В₁), а также с недостаточностью процессов фосфорилирования, что затрудняет превращение тиамина в *тиаминпирофосфат* (ТПФ), представляющий собой активную часть ТПФ-зависимых ферментов (альфа-кетоглутаратдегидрогеназы, пируватдегидрогеназы и транскетолазы), катализирующих обменные процессы в нервной ткани.

Синдром Вернике—Корсакова включает две фазы: первая, относительно обратимая и поддающаяся лечению, — энцефалопатия Вернике, вторая, нередко необратимая, при которой терапевтическое вмешательство может быть запоздалым, — корсаковский психоз.

Важно принимать во внимание, что тетрада симптомов энцефалопатии Вернике, соответствующая классическим описаниям данного расстройства, — офтальмоплегия, нистагм, помрачение сознания и атаксия — в большинстве случаев отсутствует, в связи с чем для распознавания этого расстройства требуется особое внимание врачей.

Энцефалопатию Вернике относят к категории опасных алкогольных психозов: частота смертельного исхода в отсутствие лечения составляет 15%, а вероятность перехода в корсаковский психоз, практически не поддающийся обратному развитию, достигает 60%.

Для предотвращения развития и лечения синдрома Вернике—Корсакова используют тиамин, который во втором случае вводят внутривенно в высоких дозах (более подробно см. далее).

В лечении алкогольной зависимости у пациентов с ЦП только баклофен продемонстрировал эффективность и безопасность [2].

Врачам-гастроэнтерологам/гепатологам, терапевтам и другим специалистам, не имеющим специального сертификата для оказания наркологической/психиатрической помощи, рекомендуется в своей клинической практике использовать методику *кратких профилактических консультаций* (КПК), которая в английской версии имеет название «brief interventions». Суть КПК заключается в мотивации пациента (или просто

человека) к изменению поведения, связанного с употреблением алкоголя, например уменьшению частоты употребления и объема спиртных напитков, более безопасному поведению, обращению за специализированным наркологическим лечением и т.д. В мотивационном интервью используют определенные приемы: эмпатию (осознанное сопереживание текущему эмоциональному состоянию другого человека), рефлексивное слушание (ведение тематически направленного диалога между врачом / медицинским работником и пациентом с целью получения сведений от него), следование за сопротивлением пациента (сопротивление в психологии и психоанализе — психические силы и процессы, мешающие свободному ассоциированию пациента, его воспоминаниям, проникновению в глубины бессознательного, осознанию бессознательных представлений и желаний, пониманию истоков возникновения патологических симптомов, принятию пациентом предоставляемых в его распоряжение аналитиком или психологом интерпретаций, проведению психоаналитического лечения и решению проблемы), учет актуальной готовности к изменениям и актуальных потребностей, постановку конкретных задач с определением конкретных действий.

Методика КПК была разработана не так давно, в ее основу легли большие достижения в изучении поведения человека в течение последних десятилетий. Впервые она описана W. Miller в 1993 г. и была основана на его собственном опыте лечения больных с алкогольной зависимостью. В настоящее время научно доказана эффективность этой методики при лечении лиц с зависимостью от употребления различных субстанций, в основе ее техники лежат исследование и разрешение амбивалентности, присущей каждому человеку. КПК включает три ключевых положения: 1) это особый вид беседы об изменениях (консультирование, лечение, способ коммуникации); 2) беседа всегда совместная и личностно-ориентированная, предполагающая партнерство, а не взаимоотношения эксперта и получателя; 3) она побуждает к воспоминаниям, ее цель — вызвать у пациента желание изменить обстоятельства, себя, свою жизнь и т.д.

КПК помогают справиться с алкогольной проблемой на ее любой стадии, дают возможность мотивировать пациента, в том числе к лечению алкогольной зависимости, приему лекарственных препаратов. Овладеть техникой КПК может каждый желающий работник здравоохранения, для этого не нужно какой-либо особой специализации.

Обоснование эффективности КПК. Большой вклад в изучение эффективности различных мер по уменьшению вреда, который причиняет населению злоупотребление алкоголем, внесли эксперты Организации экономического сотрудниче-

ства и развития, результаты их работы опубликованы в 2015 г. [22].

Разные стратегии и инструменты, используемые для оказания влияния на количество потребляемого алкоголя, изучали в трех странах: Чехии, Канаде и Германии. Опыт Чехии как страны из Восточно-Европейского региона может быть полезен для РФ.

В данной работе изучали следующие инструменты для уменьшения вреда, наносимого алкоголем: ценовую политику (налоги, минимальная стоимость единицы алкоголя, регуляторные ограничения); рекламу (ограничение рекламы алкогольных напитков, ограничение времени продажи алкогольных напитков, ограничения по содержанию алкоголя в крови для водителей автотранспорта); образование (просветительная работа среди населения о вреде злоупотребления алкоголем); медицинское сообщество (внедрение методики КПК в практику врача-интерниста, медикаментозная терапия алкогольной зависимости и психосоциальная поддержка, программы «Workplace» — меры по уменьшению ущерба, наносимого работодателю из-за алкоголизации сотрудников).

Наибольший вклад в улучшение здоровья населения и уменьшение вредных последствий злоупотребления алкоголем в Чехии внесла методика КПК, на втором месте — налоги на продажу алкоголя и минимальная стоимость единицы алкоголя. Данная стратегия была предложена в 2012 г. в Шотландии. Она заключалась в фиксации минимальной стоимости единицы алкоголя (10 мл чистого этанола), ниже которой она не должна опускаться законодательно. Согласно результатам исследований, целью которых стало изучение влияния данной стратегии на лиц с разным доходом и различными типами потребления спиртных напитков, эта стратегия влияет преимущественно на лиц с низкими доходами, употребляющих алкоголь в количествах, вызывающих пагубные последствия, и мало влияет на умеренно пьющих лиц, а также тех, кто имеет высокие доходы. Третье место занимают регуляторные ограничения на рекламу алкогольных напитков, время продажи алкоголя, мероприятия «на рабочем месте» и образовательные программы.

Россия относится к числу стран, в которых ограничительные меры наиболее строгие, тем не менее уровень алкоголизации населения и смертность в связи с пагубными последствиями алкоголизации по-прежнему высокие.

На основании накопленного опыта можно сделать вывод, что самыми эффективными инструментами в борьбе с пагубными последствиями злоупотребления алкоголем, в частности ЦП и раком печени, служат: деятельность врачебного сообщества, в первую очередь врачей-интернистов, которые заняты не только купированием

соматических последствий алкоголизма, но и коррекцией явной или потенциальной алкогольной зависимости с помощью методики КПК, а также мотивацией пациентов к обращению в наркологическую службу; ограничительные меры государства.

Патогенез алкогольной болезни печени

В организме человека этанол окисляется до ацетальдегида при участии фермента АДГ и далее посредством АлДГ до ацетата. В обеих реакциях в качестве кофермента выступает *никотинамиддинуклеотид* (НАД), который восстанавливается до НАДН. Меньшая часть этанола окисляется до ацетальдегида в микросомах гладкого эндоплазматического ретикула системой микросомального этанолового окисления. Ацетальдегид способствует перекисному окислению липидов, нарушению электронно-транспортной цепи в митохондриях, подавлению репарации ДНК и стимуляции синтеза коллагена. Усиленное перекисное окисление липидов приводит к прямому повреждению плазматических и внутриклеточных мембран из-за снижения содержания в них фосфатидилхолина, в результате чего повышается проницаемость мембран, нарушаются мембранный транспорт и функции рецепторов [2, 8].

В норме фосфатидилхолин образуется из фосфатидилэтаноламина путем метилирования при участии *S-аденозилметионина* (SAMe). При АБП происходит снижение активности фосфатидилэтаноламинметилтрансферазы (рис. 2). Кроме того, у таких больных содержание SAMe в печени снижено уже на стадии стеатоза, при этом активность SAMe-синтетазы остается нормальной [4, 23]. Уменьшение количества SAMe коррелирует с показателями оксидативного стресса, такими как повышение уровня 4-HNE (один из токсичных альдегидов) и снижение уровня глутатиона, что ассоциировано с повреждением митохондрий. В организме SAMe образуется в процессе превращения метионина при участии АТФ и фермента *S-аденозилметионинсинтетазы* в гомоцистеин и антиоксиданты цистеин и глутатион. Как следствие этих эффектов повышается элиминация из гепатоцитов свободных радикалов и других токсичных метаболитов [4, 23]. Большую роль в патогенезе алкогольного повреждения печени играет транслокация *липополисахаридов* (ЛПС) через кишечную стенку. ЛПС в комплексе с *липополисахаридсвязывающим белком* (ЛПБ) взаимодействует с CD14 на мембране клетки Купфера. Экспериментально было доказано, что макрофаги печени играют ключевую роль в развитии алкогольного гепатита. Для их активации комплексом ЛПС—ЛПБ необходимо участие трех компонентов: CD14, Толл-подобного

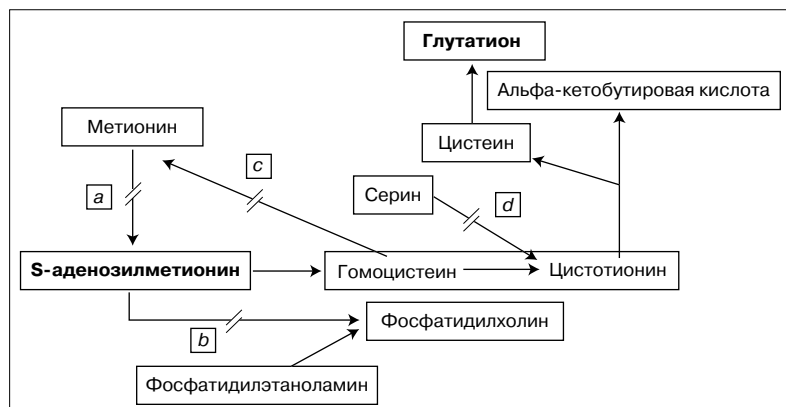


Рис. 2. Нарушение метаболизма метионина при алкогольной болезни печени

Fig. 2. Disorders of methionine metabolism at alcoholic liver disease

рецептора 4-го типа (TLR4) и белка MD2 (белок MD — миелоидный белок дифференцировки), участвующего в связывании TLR4 с комплексом ЛПС—ЛПБ. Затем запускается сложный каскад реакций, приводящий к секреции большого количества *туморнекротизирующего фактора альфа* (TNF α), продукция которого клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии развернутой клинической картины воспаления. Уровень циркулирующих в крови TNF и растворимых рецепторов к TNF коррелирует с уровнем эндотоксемии и стадией заболевания [4, 24].

Диагностика алкогольной болезни печени

Клинические и лабораторные признаки алкогольной болезни печени

У большинства пациентов с АБП отсутствуют симптомы заболевания печени, а диагноз устанавливается при проведении скринингового обследования. У части пациентов обнаруживают признаки систематического злоупотребления алкоголем, такие как увеличение околушных слюнных желез, недостаточность питания, саркопения, контрактура Дюпюитрена, симметричная периферическая нейропатия.

По результатам анализов крови можно выявить: макроцитоз (увеличение среднего объема эритроцитов), повышение уровня *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), преимущественное повышение активности *аспарагиновой аминотрансферазы* (АсАТ). Следует отметить, что чувствительность АсАТ для АБП составляет 50%, специфичность — приблизительно 80%. Значение АсАТ редко превышает 300 ед/л. Полезно использовать значение коэффициента Де Ритиса (АсАТ/АлАТ — *аланиновая аминотрансфе-*

раза) >1, однако чувствительность и специфичность этого показателя не уточнялись [2].

При тяжелом поражении печени, включая стадию цирроза, обнаруживаются признаки нарушения ее функции: снижение концентрации сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения.

Для подтверждения факта систематического злоупотребления алкоголем в клинической практике применяют два показателя: углеводно-дефицитный (десалицированный) трансферрин и ГГТП.

Углеводно-дефицитный трансферрин (УДТ). В норме молекула трансферрина содержит 4–6 молекул

сиаловых кислот. Чрезмерное употребление алкоголя, определяемое как прием более 60 г этанола ежедневно в течение 7–10 дней подряд, приводит к уменьшению степени сialiрования трансферрина в печени, поэтому количество молекул сиаловых кислот в трансферрине уменьшается до двух и менее. Этот трансферрин и называют УДТ (не все исследователи включают в состав УДТ трансферрин с 3 молекулами сиаловых кислот). При систематическом употреблении алкоголя УДТ составляет более 5% от общего количества молекул трансферрина сыворотки крови. Чувствительность и специфичность маркера в отношении выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем, выше, чем всех других тестов. После прекращения приема алкоголя улучшается способность печени синтезировать нормальный трансферрин, поэтому через 2–3 нед этот показатель нормализуется [2, 25–27].

Алкоголь стимулирует экспрессию гена ГГТП. Активность сывороточной ГГТП повышена примерно у 75% лиц, злоупотребляющих алкоголем (чувствительность 60–90%, специфичность 50–72%). При скрининговом исследовании повышение активности ГГТП выявляют у 20% мужчин и 15% женщин, принимающих около 40 г алкоголя в день, и у 40–50% мужчин и 30% женщин, выпивающих более 60 г алкоголя в день. Период полураспада ГГТП составляет 14–26 дней, поэтому активность фермента в крови нормализуется в течение 4–5 нед после прекращения приема алкоголя [25, 27].

При употреблении алкоголя в количестве более 50 г в день чувствительность УДТ 69%, специфичность 92%, для ГГТП эти показатели составляют 73% и 75% соответственно [2, 26, 27].

В то же время ГГТП, как и *щелочная фосфатаза* (ЩФ), служит классическим маркером холестаза. Дополнительную клиническую информацию дает оценка коэффициентов ГГТП/ЩФ

и ГГТП/(ЩФ × АлАТ), так как синтез ЩФ и АлАТ не стимулируется этанолом. Это позволяет проводить дифференциальную диагностику между АБП и холестатическими заболеваниями печени другой этиологии, при которых более пропорционально повышается активность и ЩФ, и ГГТП. Однако эти коэффициенты еще не валидизированы, поэтому их не применяют широко в клинической практике. На уровень ГГТП также влияют индекс массы тела и пол [2].

Неинвазивная диагностика алкогольной болезни печени

Сывороточные маркеры

С целью определения стадии заболевания (выраженности фиброза) при АБП доступны сывороточные тесты. Изначально их разрабатывали для пациентов с гепатитом С, а потом стали использовать при АБП. Необходимо учитывать, что пороговые значения для разграничения стадий фиброза различаются в зависимости от этиологии поражения печени.

Индекс APRI (отношение значения АсАТ к уровню тромбоцитов) оценивали у 1308 пациентов с АБП, при этом чувствительность составила 13,2%, специфичность — 77,6%. Диагностическую точность индекса в диагностике фиброза при АБП не изучали [2].

ФиброТест® — сывороточный биомаркер фиброза, который включает следующие параметры: уровни α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, ГГТП, *аполинопротеина* (АроА1) и билирубина, а также пол и возраст пациента. В исследовании с участием 221 пациента с гистологически доказанной АБП среднее значение ФиброТеста® составило 0,29 для тех, у кого не было фиброза, и 0,88 у пациентов с ЦП, AUROC для пациентов с ЦП 0,95.

Фиброметр® — сывороточный маркер фиброза, который включает протромбиновое время, уровни α_2 -макроглобулина и гиалуриновой кислоты, возраст пациента, его диагностическая точность при АБП подобна таковой ФиброТеста®, AUROC 0,962.

Hepascore® — сывороточный маркер фиброза, который включает уровни билирубина, ГГТП, гиалуриновой кислоты, α_2 -макроглобулина, возраст и пол пациента.

Диагностическую точность ФиброТеста®, Фиброметра® и Hepascore® оценивали при АБП. Диагностические показатели Фиброметра® и Hepascore® не отличались от таковых ФиброТеста® при выраженном фиброзе (AUROC около 0,80) и ЦП (AUROC около 0,90), но были достоверно выше, чем результаты исследования фиброза посредством непатентованных методов (APRI, Forns — включает количество тромбоцитов, уровни ГГТП и холестерина, возраст паци-

ента; FIB4 — включает количество тромбоцитов, активность АлАТ и АсАТ, возраст пациента). Использование комбинаций каких-либо из этих тестов не повышает диагностическую точность, и не рекомендуют применять в клинической практике [2].

AshTest® — комбинация шести параметров, которые входят в состав ФиброТеста/АктиТеста (FibroTest–ActiTest): уровни ГГТП, АлАТ, общего билирубина, α_2 -макроглобулина, АроА1, гаптоглобина с уровнем АсАТ. Все эти показатели подвергают обработке посредством специального алгоритма с поправкой на возраст и пол пациента. Первоначально этот тест был валидизирован для диагностики алкогольного гепатита (алкогольного стеатогепатита) у лиц, злоупотребляющих алкоголем, а далее был предложен в качестве альтернативы трансъюгулярной биопсии печени у лиц с предполагаемым алкогольным гепатитом тяжелого течения, что помогает принять решение о назначении кортикостероидов. Значение AshTest® варьирует от 0 до 1,00. Большее значение предполагает более высокую вероятность тяжелого поражения ткани печени. Риск того, что диагноз алкогольного гепатита посредством этого теста будет установлен некорректно, составляет 2–7%. AshTest® можно использовать как альтернативу трансъюгулярной биопсии печени у пациентов с алкогольным ЦП и клиническими признаками алкогольного гепатита тяжелого течения для принятия обоснованного решения о назначении кортикостероидов [28].

Транзиентная эластография (Фиброскан®). Измерение плотности ткани печени — надежный инструмент для определения степени выраженности фиброза (стадии заболевания печени) у пациентов с АБП. При этом пограничное значение данного показателя для выраженного фиброза (стадии 3 и 4) выше, чем таковое для вирусного гепатита. Соответственно пациенты с алкогольным ЦП имеют более высокие показатели плотности печени в сравнении с таковыми при вирусном ЦП. Следует учитывать, что у больных с АБП при воспалительном процессе, т.е. наличии алкогольного гепатита, показатель плотности ткани печени значительно повышается независимо от стадии фиброза.

При интерпретации результатов эластографии необходимо учитывать, что воспаление, холестаз, застойные явления, часто наблюдающиеся при АБП, влияют на значение плотности ткани печени независимо от стадии фиброза. Соответственно в процессе ведения пациента, при построении диагноза, прогноза, выборе лечебной тактики необходимо учитывать все данные, полученные при обследовании: клинические, лабораторные, результаты визуальной диагностики. Более того, само по себе употребление алкоголя также влияет на показатель плотности ткани печени, уве-

личивая его в период приема алкоголя, уменьшая в период абстиненции и вновь повышая при рецидиве. Согласно результатам систематического обзора с включением пяти ретроспективных и семи проспективных исследований (834 пациента), рекомендовано использовать транзитную эластографию для уточнения стадии АБП со следующими пограничными значениями: фиброз 4-й стадии — 12,5 кПа, фиброз 3-й стадии — 9,5 кПа [2, 29].

Методы визуальной диагностики

Методы визуальной диагностики заболеваний печени включают *ультразвуковое исследование* (УЗИ), *магнитно-резонансную томографию* (МРТ) и *компьютерную томографию* (КТ). При АБП с помощью этих методов можно определить стеатоз, исключить другие причины повреждения гепатобилиарной зоны, выявить признаки выраженного фиброза/ЦП и их осложнений. Необходимо понимать, что ни один из методов визуальной диагностики не позволяет установить этиологическую причину поражения печени [2, 30].

Стеатоз печени можно обнаружить при УЗИ, МРТ и КТ. Из этих методов наименьшими чувствительностью и специфичностью характеризуется УЗИ, особенно если стеатоз составляет приблизительно 20–30%. МРТ и *магнитно-резонансная спектроскопия* (МРС) — более надежные инструменты для определения количества стеатоза, но методы стандартизации этих исследований еще в разработке, более того, стоимость их высока, а доступность — ограничена. В клинической практике при обследовании лиц, злоупотребляющих алкоголем, для скрининга стеатоза и более тяжелых форм поражения печени с развитием портальной гипертензии, выявления очаговых образований можно использовать УЗИ [2].

Морфологические признаки алкогольной болезни печени

Морфологический спектр проявлений АБП состоит из четырех групп изменений:

- 1) стеатоз, преимущественно макровезикулярный, реже — микро-, макровезикулярный;
- 2) повреждение гепатоцитов, часто описываемое как баллонная дистрофия;
- 3) воспалительный инфильтрат преимущественно лобулярной локализации;
- 4) фиброз различной степени, вплоть до выраженного, с нарушением долькового строения печеночной ткани и формированием стадии ЦП.

У одного пациента возможно сочетание различных видов морфологических изменений либо присутствие какого-либо одного из них, например стеатоза.

Частота выявления отдельных морфологических изменений печени среди лиц, злоупотребляющих алкоголем, неизвестна. Согласно результатам отдельных исследований с проведением биопсии печени, частота обнаружения стеатоза составляет 28%, фиброза (в сочетании со стеатозом и без него) — 20%, алкогольного гепатита — 8,5%, ЦП — 29% [2].

Наиболее часто и рано выявляемый гистологический признак АБП — макровезикулярный стеатоз, который традиционно считали доброкачественным и обратимым состоянием в случае абстиненции. Получены данные об ассоциации стеатоза с риском быстрой прогрессии в фиброз, развитии ЦП в течение 10,5 лет у 10% больных [2].

При алкогольном гепатите (стеатогепатите) наблюдается сочетание стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления, которое представлено полиморфно-клеточным нейтрофильным инфильтратом. Наличие телец Мэллори и гигантских митохондрий нехарактерно для АБП, тем не менее встречается достаточно часто и ассоциируется с активным употреблением алкоголя [2].

Развитие фиброза лежит в основе формирования ЦП при АБП, что наблюдается у 40% больных алкогольным гепатитом. ЦП, как правило, бывает микронодулярным, иногда — макро-, микронодулярным [2].

Биопсия печени при алкогольной болезни печени

В клинической практике не всем пациентам с АБП требуется проведение биопсии печени с последующим морфологическим исследованием. Обычно противопоказанием к выполнению этой манипуляции служит высокий риск развития кровотечений из-за часто встречающихся нарушений коагуляции. При выполнении биопсии печени пациентам, у которых выявлено низкое содержание тромбоцитов или увеличение протромбинового времени, необходимо использовать трансъюглярный, а не привычный чрескожный доступ.

Основными показаниями к выполнению биопсии печени при АБП служат:

- алкогольный гепатит тяжелого течения, когда существует необходимость в специфической терапии (кортикостероиды);
- предположение о каких-либо дополнительных этиологических факторах (помимо алкоголя), вызывающих поражение печени;
- проведение клинических исследований.

Результаты гистологического исследования позволяют четко определить прогноз заболевания у конкретного пациента. Так, морфологически подтвержденный диагноз алкогольного гепатита сочетается с худшим долгосрочным прогнозом (смертность на 50% выше) в сравнении с таковым на стадии стеатоза [2].

Клиническое течение алкогольной болезни печени

Стеатоз (алкогольная жировая дистрофия печени, жировая инфильтрация печени, жировой гепатоз; код в МКБ-10 K.70.0) — начальная стадия АБП, обратимое состояние, при котором гепатоциты накапливают капли триглицеридов. Жировая инфильтрация печени развивается приблизительно у 90% лиц, употребляющих около 60 г этанола в сутки.

В большинстве случаев стеатоз протекает без клинических проявлений. Пациенты могут отмечать снижение аппетита, ощущение дискомфорта после еды, тупую боль в правом подреберье. Функция печени, как правило, не нарушена. В биохимических тестах крови могут наблюдаться повышение уровня ГГТП, незначительное повышение активности АсАТ, коэффициент Де Ритиса >1 .

При пальпации печень может быть увеличена, с гладкой поверхностью и закругленным краем.

При УЗИ обнаруживают характерную гиперэхогенную структуру печени. Печень при стеатозе плохо поглощает рентгеновское излучение, что проявляется в снижении ее рентгенологической плотности при КТ до 30 единиц Хаунсфилда и ниже.

Как было отмечено выше, МРТ и МРС — методы, которые позволяют количественно определить стеатоз, но они дороги и окончательно не валидизированы, поэтому не рекомендуют их рутинное использование в клинической практике.

При соблюдении абстиненции в течение 4–6 нед накопленные триглицериды метаболизируются и стеатоз, как правило, разрешается. Однако в 5–15% случаев, несмотря на абстиненцию, наблюдается прогрессирование фиброза с последующей трансформацией в цирроз. При продолжении приема алкоголя в гепатотоксичных дозах риск прогрессирования АБП существенно возрастает [2].

Алкогольный гепатит (алкогольный стеатогепатит; коды в МКБ-10 K70.1; K70.4; K70.9) — прогрессирующее воспалительно-дистрофическое поражение печени, которое может развиваться на любой стадии АБП, чаще — на фоне стеатоза, иногда — на фоне уже сформировавшегося ЦП, при длительном систематическом употреблении «опасных» доз этанола. Соответственно иногда используют термин «алкогольный стеатогепатит». Частота выявления алкогольного гепатита у госпитализированных пациентов с АБП составляет от 10 до 35%. Среди больных алкогольным ЦП на долю пациентов с алкогольным гепатитом приходится около 20% [2, 8].

Клиническая картина определяется признаками печеночной недостаточности. Больные предъявляют жалобы на общую слабость, повышение

температуры тела, желтушное окрашивание кожи и склер, боль в области правого подреберья вследствие растяжения глассоновой капсулы из-за воспалительного отека и инфильтрации печени, что приводит к увеличению ее размеров, иногда наблюдаются отеки и увеличение объема живота.

Анамнестические данные часто свидетельствуют о длительном злоупотреблении спиртными напитками и алкогольном эксцессе, после которого заболевание манифестирует клинико-лабораторными признаками печеночной недостаточности и системного воспалительного ответа.

При осмотре нередко обнаруживают стигмы длительного злоупотребления алкоголем: «*facies alcoholica*», яркие телеангиэктазии, гинекомастию, контрактуру Дююитрена, увеличение околоушных слюнных желез, атрофию мышц плечевого пояса. У пациентов с алкогольным гепатитом могут отмечаться признаки печеночной энцефалопатии разной степени выраженности и геморрагического синдрома (синяки, кровоточивость слизистых оболочек, желудочно-кишечные кровотечения) в рамках клинических проявлений печеночной недостаточности. При осмотре живота можно обнаружить расширение вен передней брюшной стенки, отеки, асцит, увеличенную, иногда болезненную при пальпации печень. При массивном воспалительном отеке печени возможно развитие обратной портальной гипертензии с асцитом и спленомегалией. Иногда формируется внутрипеченочный холестаз с повышением активности ЩФ.

В лабораторных показателях можно обнаружить признаки системного воспалительного ответа: нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка, увеличение СОЭ; диспротеинемию, повышение уровня фибриногена и ферритина; воспалительную реакцию со стороны паренхимы печени: повышение активности АсАТ, АлАТ, билирубина (обычно за счет его обеих фракций), коэффициент Де Ритиса ≥ 1 ; признаки печеночной недостаточности: снижение уровня сывороточного альбумина, увеличение протромбинового времени и *международного нормализованного отношения* (МНО).

Гистологическая картина ткани печени при алкогольном гепатите характеризуется сочетанием крупнокапельного стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов (признак повреждения клеток), фокального некроза, а также инфильтрацией печеночной дольки преимущественно нейтрофилами; визуализируются тельца Мэллори, при электронной микроскопии можно выявить гигантские митохондрии; можно обнаружить фиброз различной степени выраженности с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон, нередко — внутрипеченочный холестаз [2].

Алкогольный гепатит в ряде случаев сопровождается высокой летальностью (до 50% в течение

Таблица 2

Шкала Глазго для оценки тяжести алкогольного гепатита

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Возраст, годы	<50	≥50	—
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	<15	≥15	—
Мочевина, ммоль/л	<5	≥5	—
МНО	<1,5	1,5–2,0	>2
Билирубин, мг/дл (мкмоль/л)	<7,3 (125)	7,3–14,6 (125–250)	>14,6 (250)

первых 28 дней болезни). В этих ситуациях его называют «алкогольным гепатитом тяжелого течения», для диагностики которого существуют специальные прогностические индексы, по результатам изучения которых пациентам назначают специфическую терапию преимущественно кортикостероидами [2].

Оценка тяжести течения алкогольного гепатита и краткосрочный жизненный прогноз. Для оценки тяжести течения алкогольного гепатита применяют следующие прогностические индексы: индекс Мэддрей (Maddrey score), шкалу Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score), шкалу MELD (Model for End-stage Liver Disease), шкалу ABIC.

Индекс Мэддрей (Maddrey score) представляет собой дискриминантную функцию (DF): $DF = 4,6 \times (ПВ_{\text{больного}} - ПВ_{\text{контроля}}) + СБ$, где: ПВ — протромбиновое время (с); СБ — уровень сывороточного билирубина (мг/дл). Интерпретация результатов: при значении $DF \geq 32$ вероятность летального исхода в отсутствие специфического лечения в течение ближайшего месяца варьирует от 35 до 50%. Это значение принято в качестве критерия тяжелого алкогольного гепатита [2].

Шкала Глазго (Glasgow Alcoholic Hepatitis Score — GAMS), предложенная в 2005 г., дает возможность оценить состояние пациента с учетом его возраста, количества лейкоцитов в крови, МНО, уровня общего билирубина и мочевины в сыворотке крови (табл. 2).

Интерпретация результатов: 8 баллов — неблагоприятный прогноз для жизни, более 9 баллов — выживаемость к 28-му дню составляет 46%, к 84-му — 40% [2, 3].

Шкала MELD (Model for End-stage Liver Disease). Данная числовая шкала принята в США с 2002 г. для определения очередности трансплантации печени (в связи с ограниченным количеством донорских органов).

$MELD = 11,2 \times \ln (МНО) + 9,57 \times \ln (креатинин, \text{ мг/дл}) + 3,78 \times \ln (билирубин, \text{ мг/дл}) + 6,43$,

где: $\ln$ — натуральный логарифм.

Нижняя граница нормы для каждого показателя 1, максимальное значение для уровня кре-

атинина 4; если пациент находится на гемодиализе, то уровень креатинина принимают за 4. Неблагоприятный прогноз для жизни ассоциирован со значением индекса MELD >18. Чем выше значение индекса, тем тяжелее протекает заболевание печени (табл. 3).

Шкала ABIC (ABIC score) включает такие параметры, как возраст, уровни сывороточного билирубина и креатинина, МНО. Шкала позволяет выделить группы пациентов низкого, среднего и высокого риска летального исхода через 90 дней (выживаемость — 100, 70 и 25% соответственно).

$ABIC = \text{Возраст} \times 0,1 + СБ \times 0,08 + СК \times 0,3 + МНО \times 0,8$,

где: СБ — концентрация сывороточного билирубина (мг/дл); СК — концентрация сывороточного креатинина (мг/дл).

Интерпретация результатов: $ABIC \leq 6,71$ — низкий риск летального исхода; $ABIC 6,71–9,0$ — средний риск; $ABIC > 9,0$ — высокий риск.

Ограничение для применения данной шкалы: не валидизирована нигде, кроме Испании, не позволяет выделить кандидатов для лечения глюкокортикостероидами (ГКС).

Индекс Лилль (Lille model) используют для стратификации пациентов согласно ответу на лечение ГКС, рассчитывают по 6 переменным: возраст, креатинин, альбумин, протромбиновое время/МНО, билирубин в день начала приема ГКС, билирубин на 7-й день приема ГКС [2].

Таблица 3

Клиническое значение шкалы MELD

Индекс MELD, баллы	Период, мес	Выживаемость, %
10	3	74
	6	66
	12	59
20	3	52
	6	40
	12	30
30	3	11
	6	5
	12	2

Расчет индекса:

$$R = 3,19 - 0,101 \times \text{возраст} + 0,147 \times A_0 + 0,0165 \times (CB_1 - CB_7) - 0,206 \times ПН - 0,0065 \times CB_0 - 0,0096 \times МНО,$$

где: A_0 — альбумин в день 0 (г/л); CB_0 , CB_1 , CB_7 — сывороточный билирубин в 0, 1-й и 7-й дни соответственно; ПН — коэффициент, связанный с наличием или отсутствием почечной недостаточности: при уровне сывороточного креатинина ниже 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) или клиренсе креатинина менее 40 мл/мин ПН=0 (нет почечной недостаточности); при превышении указанных выше величин диагностируют почечную недостаточность (коэффициент ПН=1).

Интерпретация результатов: $R \leq 0,16$ — полный ответ; $R = 0,16 - 0,56$ — частичный ответ; $R \geq 0,56$ — отсутствие ответа.

Значение индекса Лилль: вероятность 6-месячного выживания пациентов с $R \geq 0,45$ составляет приблизительно 25%, пациентов с $R < 0,45$ — 85% [2, 3].

Алкогольный ЦП — финальная стадия АБП. Риск развития алкогольного ЦП повышается пропорционально увеличению дозы принимаемого алкоголя и длительности его употребления.

В случае сохранения функции печени самочувствие больных может оставаться удовлетворительным, ряд пациентов предъявляют жалобы на общую слабость, утомляемость, снижение работоспособности, боль и ощущение тяжести в области правого подреберья. При декомпенсации портальной гипертензии и функции печени появляются соответствующие клинические признаки: желтуха, печеночная энцефалопатия, геморрагический синдром, отечно-асцитический синдром.

При объективном осмотре обнаруживают стигмы длительного злоупотребления алкоголем (контрактура Дюпюитрена, увеличение околушных слюнных желез и др.), телеангиоэктазии, гинекомастия, расширение вен передней брюшной стенки, спленомегалия, асцит, периферические отеки. Печень увеличенная, плотная, болезненная. При лабораторном исследовании выявляют изменения, характерные для печеночной недостаточности. Результаты инструментального обследования подтверждают наличие портальной гипертензии и ЦП. На данной стадии АБП часто отмечается полиорганность поражения: алкогольная полинейропатия, панкреатит, кардиомиопатия и т.д.

Дифференциальный диагноз алкогольной болезни печени

В круг дифференциального диагноза должны быть включены следующие заболевания: неалкогольный стеатогепатит, лекарственное поражение печени, острые вирусные гепатиты, болезнь Вильсона, аутоиммунные болезни печени, недостаточность α_1 -антитрипсина. Для исключения

указанных заболеваний необходим тщательный сбор анамнеза, рациональное использование лабораторных тестов, инструментальных методов, в ряде случаев — выполнение биопсии печени (рис. 3).

Лечение алкогольной болезни печени

Общие меры

Абстиненция — первоочередная и одна из основных терапевтических мер при любой форме и стадии АБП. Продолжение приема алкоголя значительно ухудшает жизненный прогноз пациента: существует риск прогрессирования заболевания печени, развития выраженного фиброза и цирроза, осложнений портальной гипертензии, гепатоцеллюлярной карциномы и рака других локализаций (колоректального, верхних отделов желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы и т.д.) [31]. При полном отказе от приема алкоголя возможны нормализация гистологической картины ткани печени, снижение давления в воротной вене, прекращение прогрессирования цирроза, предотвращение осложнений и улучшение жизненного прогноза пациента. При невозможности полного отказа от приема алкоголя уменьшение его дозы также несет в себе положительный потенциал.

Врач любого профиля должен уделить внимание алкогольному анамнезу пациента.

- Выполнить скрининг посредством вопросника AUDIT-C. В том случае, если тест окажется положительным (для мужчин ≥ 4 баллов, для женщин ≥ 3 баллов), протестировать пациента с использованием полной версии вопросника AUDIT. В случае положительного результата (пациент любого пола набирает 8 баллов и более) существует большая вероятность того, что стиль употребления алкоголя оказывает негативное влияние на организм данного пациента.

- Согласно результатам скрининга, необходимо информировать пациента о том, что злоупотребление алкоголем сопряжено с риском развития более 200 заболеваний, в том числе злокачественных опухолей. Желательно подкрепить данную информацию иллюстративными материалами. Пример таких материалов представлен на рис. 3.

- Дополнить сбор алкогольного анамнеза полезно тестированием пациента посредством вопросника CAGE.

- Если у пациента вследствие его стиля употребления алкоголя существует риск нанесения вреда здоровью, то врач/медицинский работник должны провести с пациентом КПК. Для этого врач/медицинский работник должны обладать соответствующим навыком.



Рис. 3. Дифференциальный диагноз алкогольной болезни печени

Fig. 3. Differential diagnosis of alcoholic liver disease

Нутритивная поддержка. У подавляющего большинства лиц, злоупотребляющих алкоголем, выявляются алиментарные нарушения. Наиболее часто наблюдаются выраженная белковая недостаточность, дефицит тиамина, фолиевой кислоты, пиридоксина, цинка, витаминов А и D. Тяжесть нутритивных нарушений коррелирует с тяжестью течения заболевания и жизненным прогнозом [2]. Пациентам с АБП показано полноценное энтеральное питание, при необходимости возможно энтеральное зондовое или парентеральное питание. Больным рекомендуют калорийный пищевой рацион (не менее 2000 ккал/сут) с высоким содержанием белка (1,0–1,25 г на 1 кг массы тела в сутки), жиров (70–140 г) и углеводов (280–325 г). Необходимо помнить, что при наличии признаков печеночной энцефалопатии количество белка в рационе следует ограничивать только в индивидуальных случаях белковой интолерантности. Оно должно составлять не менее 60 г/сут, в основном за счет белков растительного происхождения и лактальбумина.

Тиамин (витамин В₁). Недостаток тиамина (поступает в организм с пищей) вследствие хронического употребления алкоголя служит одним из факторов повреждения головного мозга. Тиамин — кофактор, участвующий в метаболизме углеводов, его дефицит влияет на многочисленные клеточные функции, в частности снижается утилизация глюкозы нейронами и повреждаются митохондрии. Накопление глутамата в результате снижения активности альфа-кетоглутаратдегидрогеназы на фоне дефи-

цита энергии оказывает нейротоксическое действие. Вследствие этого происходят уменьшение числа нейронов, демиелинизация и глиоз области перивентрикулярного серого вещества. Хроническое употребление алкоголя приводит к неадекватному потреблению тиамина с продуктами питания, уменьшению его абсорбции из желудочно-кишечного тракта, уменьшению использования тиамина клетками. Более того, существуют различия между индивидуумами в восприимчивости к дефициту тиамина.

Клинически при хронической алкогольной интоксикации дефицит тиамина реализуется в синдром Вернике—Корсакова, который включает два компонента: острую алкогольную энцефалопатию Вернике (проявляется тошнотой, рвотой, нистагмом, амнезией, спутанностью сознания, мышечными нарушениями и т.д.) и хроническую алкогольную энцефалопатию — корсаковский психоз (амнезия, конфабуляции, галлюцинации и т.д.).

Признаки корсаковского психоза появляются, когда угасают симптомы энцефалопатии Вернике. Если быстро и эффективно лечить энцефалопатию Вернике, последующая стадия может не развиваться.

Неотложная терапия энцефалопатии Вернике: тиамин в дозе 500 мг 3 раза в сутки внутривенно капельно в течение 2–3 дней, далее — по 250 мг/сут внутривенно капельно столь длительно, сколь это необходимо в зависимости от динамики симптомов в каждом конкретном случае, затем — 50–100 мг тиамина внутрь столь длительно, сколь это необходимо.

Профилактика энцефалопатии Вернике и лечение дефицита тиамина: стандартная доза тиамина — 100 мг/сут внутривенно в течение 3–7 дней, далее — внутрь по 50–100 мг тиамина столь длительно, сколь это необходимо. Продолжительность инфузии тиамина 30 мин.

Дополнительная терапия: коррекция электролитных нарушений: введение калия, магния, пиридоксина, цианокоболамина, никотиновой, аскорбиновой и фолиевой кислот. Возможно назначение поливитаминных смесей внутрь [32].

Медикаментозная терапия

Специфическая терапия алкогольного гепатита тяжелого течения (индекс Мэддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 GASH ≥ 8)

Терапия первой линии для пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения (индекс Мэддрей ≥ 32 , MELD ≥ 18 , GASH ≥ 8) — *преднизолон*, который назначают для приема внутрь в дозе 40 мг/сут на период 28 дней. Оценку эффективности терапии проводят на 7-й день от ее начала с помощью индекса Лилль (Lille model). Если индекс Лилль $< 0,45$, то лечение преднизолоном в указанной дозе продолжают в течение 28 дней с последующей полной отменой препарата в течение 2 нед. При индексе Лилль $\geq 0,45$ лечение преднизолоном прекращают ввиду его неэффективности.

Согласно опубликованным в 2015 г. результатам исследования, проведенного M.R. Thursz и соавт. [33], преднизолон в указанной дозе приводит к недостоверному уменьшению краткосрочной смертности (в течение 28 дней) и не оказывает влияния на исход заболевания через 90 дней или 1 год после его манифестации. По данным этого же исследования, в группе пациентов, получавших лечение преднизолоном, в сравнении с группой плацебо достоверно чаще выявляли тяжелые инфекции. Соответственно до начала лечения преднизолоном пациенты должны быть скринированы на наличие инфекции и желудочно-кишечных кровотечений. В случае выявления указанных осложнений целесообразно их купировать до назначения терапии преднизолоном.

Пентоксифиллин — препарат терапии второй линии для лечения алкогольного гепатита тяжелого течения. Его назначают в дозе 400 мг 3 раза в сутки внутрь пациентам, у которых установлены противопоказания к терапии преднизолоном. Получены данные, согласно которым пентоксифиллин уменьшает риск развития гепаторенального синдрома у пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения и существенно не влияет на показатель смертности [33, 34]. Схема лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения представлена на рис 4.

В тех случаях, когда пациенты не отвечают на терапию преднизолоном, комбинировать его с пентоксифиллином нерационально, поскольку эта комбинация не оказывает влияния на показатель 6-месячной выживаемости. Тем не менее гепаторенальный синдром достоверно реже выявляют у пациентов, получающих пентоксифиллин [34, 35].

В пилотном рандомизированном исследовании оценивали эффективность *будесонида* в дозе 9 мг/сут внутрь в сравнении со стандартной терапией преднизолоном по 40 мг/сут внутрь при лечении 37 пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения. Продолжительность терапии составила 28 дней, эффективность лечения оценивали на 7-й день с помощью индекса Лилль. Не получено достоверных различий в показателе краткосрочной выживаемости (28 дней) в обеих группах ($p=0,857$). Однако у пациентов, получавших буденофальк, количество побочных эффектов было достоверно меньше, чем у пациентов, леченных преднизолоном (70% vs. 26,7%; $p=0,011$). Гепаторенальный синдром выявляли достоверно чаще в группе преднизолона ($p=0,033$) [36].

В другом пилотном рандомизированном исследовании оценивали эффективность преднизолона в дозе 40 мг/сут в комбинации с адеметионином (800 мг/сут внутривенно) при лечении 40 пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с эффективностью стандартной терапии преднизолоном в дозе 40 мг/сут. Достоверных различий в показателе краткосрочной выживаемости (28 дней) в обеих группах не выявлено ($p=0,151$). Тем не менее ответ на терапию у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и адеметионином, согласно индексу Лилль, был достоверно лучше ($p=0,044$), а частота развития гепаторенального синдрома — достоверно ниже ($p=0,035$) [37].

Моноклональные антитела против фактора некроза опухолей альфа (ФНО α) и этанерцепт

Эффективность антагонистов ФНО α была доказана в двух рандомизированных контролируемых исследованиях. Установлено, что препараты этого класса способствуют развитию тяжелых инфекционных осложнений при алкогольном гепатите тяжелого течения и смерти пациентов, в связи с чем их не рекомендуют применять в клинической практике [2].

N-ацетилцистеин

N-ацетилцистеин в комбинации с ГКС способен улучшать краткосрочную выживаемость (28 дней болезни) пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения в сравнении с монотерапией ГКС. Частота развития гепаторенального синдрома и инфекционных осложнений в группе



Рис. 4. Схема лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения [3]

Fig. 4. Management algorithm for severe alcoholic hepatitis [3]

пациентов, получавших комбинированную терапию, была ниже, однако 6-месячная выживаемость в обеих группах была одинаковой [2].

Трансплантация печени — единственный метод лечения пациентов с алкогольным гепатитом тяжелого течения, не ответивших на терапию преднизолоном. Операцию необходимо выполнять незамедлительно, и существующее правило для больных с АБП «абстиненция в течение не менее 6 мес до трансплантации» в этой ситуации неприемлема. Результаты трансплантации печени считаются хорошими, а возврат к употреблению алкоголя у таких пациентов наблюдается редко. Доступность этого метода лечения очень ограничена [38, 39].

Лечебная тактика при алкогольном гепатите средней тяжести (индекс Мэддрей <32)

Пациенты с алкогольным гепатитом средней тяжести (нетяжелого течения, т.е. индекс Мэддрей <32) не нуждаются в лечении ГКС. Им необходимы воздержание от приема алкоголя и полноценное питание. Из медикаментозных препаратов можно использовать следующие.

Адеметионин (S-аденозилметионин, SAdMe)

В мета-анализе, представленном к публикации в 2015 г. [40], показано, что адеметионин снижает уровень общего билирубина и АсАТ, и его рекомендуют к применению в связи с хоро-

шим профилем безопасности. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 37 пациентов с гистологически подтвержденной АБП, получавшие в течение 6 мес адеметионин или плацебо, установлено, что при приеме адеметионина внутрь в дозе 1200 мг/сут достоверно повышался уровень эндогенного адеметионина, что свидетельствует о системном эффекте препарата. Небольшое количество пациентов, включенных в исследование, не дает оснований однозначно судить о его влиянии на гистологическую картину печени при АБП. Необходимо дальнейшее проведение исследований для изучения данного соединения [41].

Дополнительное благоприятное действие адеметионина связано с его антидепрессив-

ным эффектом. Стандартная схема применения адеметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 800 мг/сут однократно в течение 2–3 нед; возможно его внутримышечное введение. Затем больного переводят на прием препарата внутрь по 400 мг 3 раза в день в течение 4 нед и более. С целью повышения биодоступности препарата рекомендуется принимать его между приемами пищи. Максимальная продолжительность курса лечения не ограничена, выраженные побочные эффекты не описаны.

Эссенциальные фосфолипиды

Тридцать клинических исследований, проведенных с целью оценки эффективности эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) при различных стадиях АБП, было опубликовано с 1988 г. и 17 — с 2000 г. Из них в 11 исследованиях изучали эффективность ЭФЛ при алкогольном стеатозе печени, в 6 — при алкогольном гепатите, в одном исследовании — при алкогольном ЦП, в одном — при выраженном фиброзе. Большинство пациентов придерживались абстиненции в период лечения, доза ЭФЛ в среднем составила 1,8 г/сут внутрь, продолжительность лечения — от 4 до 6 нед. Только в одном исследовании получены данные о влиянии ЭФЛ на смертность при АБП, которая в группе лечения составила 22,6%, в группе контроля — 39,2% [42].

Согласно результатам исследований систематического обзора с включением 146 пациентов, на фоне применения ЭФЛ наблюдались улучшение общего состояния пациентов, уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания и улучшение лабораторных показателей. Анализ результатов дает основание предположить, что из каждых 100 пациентов с АБП/стеатозом печени, принимающих ЭФЛ, лечение будет успешным у 41. Влияние ЭФЛ на гистологическую картину ткани печени при АБП изучали у 923 пациентов в 3 исследованиях. Согласно результатам мета-анализа, ЭФЛ не улучшали гистологическую картину ткани печени, но препятствовали прогрессированию ее поражения ($p=0,02$) [43].

В исследование, проведенное C.S. Lieber и соавт. [44], были включены 789 больных из Медицинских центров Ветеранов войн (США), злоупотреблявших алкоголем (в среднем 192 г этанола в сутки, т.е. около 16 СД) в течение 19 лет, с признаками выраженного фиброза печени. Эти пациенты были рандомизированы в две группы: одни получали ЭФЛ в дозе 4,5 г/сут в течение 4–6 лет, другие — плацебо. Парные биопсии печени были выполнены 412 пациентам. Выраженного влияния ЭФЛ на гистологическую картину ткани печени не выявлено. Однако следует отметить, что благодаря психологической поддержке, которую проводили по методике КПК, включенные в исследование лица уменьшили потребление алкоголя до ~2,5 СД (~30 г этанола) в день. В группе ЭФЛ не отмечено прогрессирования фиброза печени. Асцит реже выявляли в группе ЭФЛ среди пациентов, которые не уменьшили потребление алкоголя в период наблюдения.

В целом ЭФЛ способствуют разрешению АБП, включая клинические симптомы, лабораторные показатели, методы визуальной диагностики. Профиль безопасности ЭФЛ высок, выраженных побочных эффектов не наблюдалось.

Интерес представляют также сочетания ЭФЛ с другими соединениями [45], например метионином, метаболизм которого нарушается при систематическом употреблении алкоголя. Алкоголь ингибирует активность метионинсинтазы, вовлеченной в метилирование гомоцистеина. В качестве компенсации может активироваться альтернативный путь и соответственно фермент бетаингомоцистеинметилтрансфераза, который реметилюет гомоцистеин с образованием метионина и поддерживает уровень адеметионина — ключевого мети-

лирующего агента. Нарушения обмена метионина приводят к различным негативным последствиям: накоплению липидов в гепатоцитах, апоптозу, аккумуляции поврежденных белков и оксидативному стрессу.

Соответственно представляется рациональным введение таким пациентам ЭФЛ в сочетании с метионином [45].

Комбинированные препараты

В РФ зарегистрирован комбинированный препарат, который содержит ЭФЛ (300 мг) и метионин (100 мг) в одной капсуле. Согласно инструкции, его применяют при АБП [46].

Результаты применения данного соединения в реальной клинической практике в рамках программы GOLD свидетельствуют, что на фоне терапии ЭФЛ (300 мг) в сочетании с метионином (100 мг) в одной таблетке в течение 3 мес улучшается общее состояние пациентов (уменьшаются боль и ощущение тяжести в правом подреберье), статистически значимо снижаются уровни показателей печеночной панели (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, общий и прямой билирубин), улучшаются параметры липидного обмена (снижаются уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности). Профиль безопасности препарата высок, побочных эффектов во время лечения не зарегистрировано [47].

Лечение алкогольного цирроза печени

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное группой J. Mato [48], продемонстрировало, что применение адеметионина при алкогольном ЦП классов А и В по Чайлду–Пью в дозе 1200 мг/сут внутрь в течение 2 лет обуславливает достоверно более низкую летальность или потребность в трансплантации печени в сравнении с этими показателями в группе плацебо (12 и 29% соответственно). Основываясь на полученных данных, можно предположить, что благоприятное влияние адеметионина на течение алкогольного ЦП обусловлено его мембранопротективным и антиоксидантным действием, а также подавлением продукции провоспалительных цитокинов (TNF α) [49].

Лечение осложнений ЦП не зависит от этиологии заболеваний, его необходимо проводить согласно современным клиническим рекомендациям, разработанным Российским обществом по изучению печени, которые и представлены на его сайте: http://rsls.ru/files/recomend_cirrosis7.01.15-5.pdf [50].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

- WHO. Global status report: Alcohol and health, 2014. http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/
- EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012; 57:399-420.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Федосына Е.А., Павлов Ч.С. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: Справочные материалы. М.: МЕДпресс-информ; 2016. С. 43-54 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Zharkova M.S., Tikhonov I.N., Fedosyina Ye.A., Pavlov Ch.S. diagnostic and treatment algorithms in hepatology: Reference materials. M.: Medpress-inform; 2016. p. 43-54].
- Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2011;1:4-10 [Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T. Algorithm of alcoholic liver disease management. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2011; 1:4-10].
- Lucey M., Mathurin Ph., Morgan T. Alcoholic Hepatitis. N Engl J Med 2009; 360: 2758-69.
- Trabut J.B., Plat A., Thepot V. et al. Influence of liver biopsy on abstinence in alcohol-dependent patients. Alcohol Alcohol 2008;43:559-63.
- Loomba R., Bettencourt R., Barrett-Connor E. et al. Synergistic association between alcohol intake and body mass index with serum alanine and aspartate aminotransferase levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30:1137-49.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтера; 2007:85-118 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Combined alcoholic and viral liver diseases. M.: Littera; 2007:85-118].
- Salameh H., Raff E., Ervin A., Seth D., Nischalke H.D., Falletti E., Burza M.A., Leathert J., Romeo S., Molinaro A., Corradini S.G., Toniutto P., Spengler U., Daly A., Day C.P., Kuo Y.F., Singal A.K. PNPLA3 Gene polymorphism is associated with predisposition to and severity of alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol 2015 Jun;110(6):846-56.
- Louvert A., Peck-Radosavljevic M. Evidence for a role of genetics in alcoholic hepatitis: Data from the STOPAN randomized controlled trial. J Hepatol 67(1):2-14.
- Zaridze D., Lewington S., Boroda A., Scélo G., Karpov R., Lazarev A., Konobeevskaya I., Igitov V., Terechova T., Boffetta P., Sherliker P., Kong X., Whitlock G., Boreham J., Brennan P., Peto R. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151000 adults. Lancet 2014 Apr 26;383(9927):1465-73.
- Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. Am J Clin Med Res 2014;2(5): 99-102.
- Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А., Люсина Е.О., Луньков В.Д. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):24-35 [Mayevskaya M.V., Bakulin I.G., Chirkov A.A., Lyusina Ye.O., Lunkov V.D. Alcohol abuse in gastroenterological patients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(4):24-35].
- Кошкина Е.А., Киржанова В.В., Гусева О.И., Григорова Н.И., Муганцева Л.А. Оказание наркологической помощи населению Российской Федерации в 2012 г. Вopr наркол 2013;4:3-18 [Koshkina Ye.A., Kirzhanova V.V., Guseva O.I., Grigorova N.I., Mugantseva L.A. Narcological aid to the population of Russian Federation in 2012. Vopr narcol 2013; 4:3-18].
- Егоров А.Ю., Крутицкий Е.М., Софронов А.Г. и др. Злоупотребление алкоголем у больных, экстренно госпитализированных в больницу скорой помощи. Обзор психиатр мед психол 2013;1:36-43 [Yegorov A.Yu., Krupitsky Ye.M., Sofronov A.G. et al. Alcohol abuse in patients urgently hospitalized to emergency hospitals. Obozr psikhiatr med psikholog 2013; 1:36-43].
- Концепция государственной политики по снижению масштабов злоупотребления алкоголем и профилактике алкоголизма среди населения Российской Федерации на период до 2020 года // Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2009 г. № 2128-р. - <http://www.fsrar.ru> [State policy concept dedicated to decrease the alcohol abuse scope and prevention of alcohol addiction in population of the Russian Federation up to the year 2020//The Russian Federation Government Executive Order, December 30, 2009 # 2128 p. <http://www.fsrar.ru>].
- Кошкина Е.А., Вышинский К.В., Гусева О.И., Павловская Н.И., Волков А.В. Изучение особенностей употребления алкоголя населением г. Ярославля. Вopr наркол 2014;3:106-18 [Koshkina Ye.A., Vyshinsky K.V., Guseva O.I., Pavlovskaya N.I., Volkov A.V. Alcohol consumption pattern in Yaroslavl population. Vopr narcol 2014; 3:106-18].
- Kennedy O.J., Roderick P., Buchanan R., Fallowfield J.A., Hayes P.C., Parkes J. Systematic review with meta-analysis: coffee consumption and the risk of cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2016 Mar; 43(5):562-74.
- http://www.talkingalcohol.com/files/pdfs/WHO_audit.pdf
- <https://www.oup.com.au/books/higher-education/medicine/9780198714750-addiction-medicine>
- Маевская М.В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(6):43-8 [Mayevskaya M.V. Alcohol, addiction to alcohol and related effects. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(6):43-8].
- http://www.keepeek.com/Digital-Asset-Management/oecd/social-issues-migration-health/tackling-harmful-alcohol-use/summary/english_acc5aeb2-en#page2
- Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Изд. дом «М-Вести»; 2002. С. 84-5 [Liver and biliary diseases: manual for physicians/ ed.: V.T. Ivashkin. M.: ed. house «M-Vesti»; 2002. p. 84-5].
- McClain C., Hill D., Song Z. et al. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. Alcohol 2002; 27:185-92.
- Кишкун А.А. Лабораторные маркеры алкоголизма (обзор литературы). Клин лабор диагн 2008;11:3-8 [Kishkun A.A. Laboratory markers of addiction to alcohol (review of literature). Klin labor diagn 2008; 11:3-8].
- Хазанов А.И. Углеводно-дефицитный трансферрин в диагностике хронической алкогольной интоксикации. Клин перспект гастроэнтерол гепатол 2012;1:16-22 [Khazanov A.I. Carbohydrate-deficient transferrin in diagnosis of chronic alcoholic intoxication. Klin perspekt gastroenterol gepatol 2012; 1:16-22].
- Огурцов П.П. и др. Диагностика, мониторинг хронического злоупотребления алкоголем и скрининг наиболее распространенных патологических состояний, обусловленных злоупотреблением. <http://www.lib.knigi-x.ru/23metodichka/34828-1-diagnostika-monitoring-hronicheskogo-zloupotrebleniya-alkogolem-skrining-naibolee-raspros.php> [Ogurtsov P.P. et al. Diagnosis, monitoring of chronic alcohol abuse and screening diagnostics of the most common addictions. <http://www.lib.knigi-x.ru/23metodichka/34828-1-diagnostika-monitoring-hronicheskogo-zloupotrebleniya-alkogolem-skrining-naibolee-raspros.php>]
- Rudler M., Mouri S., Charlotte F., Cluzel Ph., Ngo Y., Munteanu M., Lebray P., Ratziu V., Thabut D., Poynard Th. Validation of AshTest as a Non-Invasive Alternative to Transjugular Liver Biopsy in Patients with Suspected Severe Acute Alcoholic Hepatitis. PLoS One 2015; 10(8): e0134302, doi: 10.1371/journal.pone.0134302

29. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V.T., Gluud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database System Rev* 2015; Issue 1. Art. No.: CD010542. DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
30. Pavlov C.S., Casazza G., Semenistaia M., Nikolova D., Tsochatzis E., Liushina E., Ivashkin V.T., Gluud C. Ultrasonography for diagnosis of alcoholic cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database System Rev* 2016, Issue 3. Art. No.: CD011602. DOI: 10.1002/14651858.CD011602.pub2.
31. Alcohol & Digestive Cancers: Time for Change, 04 July, 2017 <https://www.ueg.eu/news/news/news-details/article/alcohol-digestive-cancers-time-for-change/>
32. Thomson A.D., Cook C.C., Touquet R., Henry J.A. The Royal College of Physicians report on alcohol: guidelines for managing Wernicke's encephalopathy in the accident and Emergency Department. *Alcohol Alcohol* 2002; 37(6):513-21 (ISSN: 0735-0414).
33. Thursz M.R., Richardson P., Allison M., Austin A., Bowers M., Day C.P., Downs N., Gleeson D., MacGilchrist A., Grant A., Hood S., Masson S., McCune A., Mellor J., O'Grady J., Patch D., Ratcliffe I., Roderick P., Stanton L., Vergis N., Wright M., Ryder S., Forrest E.H. STOPAH Trial, Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015 Apr 23;372(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1412278.
34. Тарасова О.И., Мазурчик Н.В., Огурцов П.П., Моисеев В.С. Пентоксифиллин в лечении острого алкогольного гепатита тяжёлого течения. *Клин фармакол тер* 2008;17(1):16-20 [Tarasova O.I., Mazurchik N.B., Ogurtsov P.P., Moiseev B.C.].
35. Mathurin P., Louvet A., Duhamel A., Nahon P., Carbonell N. et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1033-41.
36. Komkova I.I., Tkachenko P.E., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Budesonide in Severe Alcoholic Hepatitis: Results of the Original Research. *Am J Clin Med Res* 2016; 4(1):7-10.
37. Tkachenko P., Maevskaya M., Pavlov A. Prednisolone plus S-adenosyl-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int* 2016 June; DOI 10.1007/s12072-016-9751-4.
38. Arsene D., Farooq O., Bataller R. New therapeutic Targets in Alcoholic Hepatitis. *Hepatol Int* 2016 Jul; 10(4):538-52.
39. Donckier V., Lucidi V., Gustot T., Moreno C. Ethical considerations regarding early liver transplantation in patients with severe alcoholic hepatitis not responding to medical therapy. *Hepatology* 2014 Apr; 60(4):866-71. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.015.
40. Guo T., Chang L., Xiao Y., Liu Q. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0122124.
41. Medici V., Virata M.C., Peerson J.M., Stabler S.P., French S.W., Gregory J.F. III, Albanese A., Bowlus C.L., Devaraj S., Panacek E. et al. S-adenosyl-methionine treatment of alcoholic liver disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2011 Nov;35(11):1960-5.
42. Panos M.Z., Polson R., Johnson R., Portmann B., Williams R. Polyunsaturated phosphatidyl choline for acute alcoholic hepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1990;2(5):351-5.
43. Gundermann K.-J., Gundermann S., Drozdik M., Mohan Prasad V. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol* 2016;9:105-17. doi:10.2147/CEG.S96362.
44. Lieber C.S., Weiss D.G., Grozmann R., Paronetto F., Schenker S. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group II. Veterans affairs cooperative study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(11):1765-72.
45. Kharbanda K.K. Alcoholic liver disease and methionine. *Semin Liver Dis* 2009 May;29(2):155-65.
46. Halsted C.H., Medici V. Vitamin-Dependent Methionine Metabolism and Alcoholic Liver Disease. *Advances in Nutrition* 2011;2(5):421-7. doi:10.3945/an.111.000661. https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_39886.htm#sostav
47. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Широкова Е.Н., Морозова М.А. Опыт применения препарата Эслидин® у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD»). *Рос мед журн* 2015; 21:1272-6
48. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999; 30:1081-9.
49. McClain C., Hill D., Song Z. et al. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27:185-92.
50. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени «Лечение осложнений цирроза печени» http://rsls.ru/files/recomend_cirrosis7.01.15-5.pdf [Liver cirrhosis complications treatment: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society http://rsls.ru/files/recomend_cirrosis7.01.15-5.pdf]

Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER)

М.В. Маевская¹, В.Т. Ивашкин¹, О.О. Знойко², Е.А. Климова², Д.Т. Абдурахманов¹,
И.Г. Бакулин³, П.О. Богомолов⁴, Э.З. Бурневич⁵, М.Ю. Галушко⁶, Н.И. Гейвандова⁷,
К.В. Жданов⁸, Е.В. Эсауленко⁹, С.Н. Кижло¹⁰, Д.Ю. Константинов¹¹,
Н.И. Миронова¹², В.Г. Морозов¹³, Е.А. Стребкова¹¹, И.Г. Никитин¹⁴, М.Ф. Осипенко¹⁵,
В.Д. Пасечников¹⁶, О.И. Сагалова¹⁷, И.М. Хаертынова¹⁸, В.П. Чуланов^{1,19},
А.А. Яковлев²⁰, И.А. Васютин²¹, Е.П. Тархова²¹, Э.Н. Красавина²¹, М.Ю. Самсонов²¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Клиническая больница Центросоюза, г. Москва, Российская Федерация

⁵Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

⁶ООО «МедЭлитКонсалтинг», г. Москва, Российская Федерация

⁷ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница», г. Ставрополь, Российская Федерация

⁸ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ,

г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

¹¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара,
Российская Федерация

¹²Городская клиническая больница № 2 им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

¹³ООО «Медицинская компания «Гепатолог», г. Самара, Российская Федерация

¹⁴ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

¹⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Новосибирск, Российская Федерация

¹⁶ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Ставрополь, Российская Федерация

¹⁷Клиника Южно-Уральского государственного медицинского университета Минздрава РФ,
г. Челябинск, Российская Федерация

¹⁸Республиканская клиническая инфекционная больница им. А.Ф. Агафонова, г. Казань, Российская Федерация

¹⁹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва,
Российская Федерация

²⁰ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²¹Акционерное общество «Р-Фарм», г. Москва, Российская Федерация

Красавина Эмилия Николаевна — кандидат медицинских наук, медицинский советник, Медицинский департамент,
Акционерное общество «Р-Фарм». Контактная информация: krasavina@rpharm.ru; 119421, г. Москва, Ленинский
проспект, д. 111, корп. 1

Krasavina Emilia N. — MD, medical adviser, Medical department, R-Pharm Joint-stock company. Contact information:
krasavina@rpharm.ru; 119421, Moscow, Leninsky prosp., 111, bld. 1.

Поступила: 31.08.2017 / Received: 31.08.2017

Efficacy and safety of the Russian protease inhibitor narlaprevir at treatment-naïve and earlier treated noncirrhotic patients with the 1st genotype chronic hepatitis C (PIONEER study)

M.V. Mayevskaya¹, V.T. Ivashkin¹, O.O. Znoyko², Ye.A. Klimova², D.T. Abdurakhmanov¹, I.G. Bakulin³, P.O. Bogomolov⁴, E.Z. Burnevich⁵, M.Yu. Galushko⁶, N.I. Geyvandova⁷, K.V. Zhdanov⁸, Ye.V. Esaulenko⁹, S.N. Kizhlo¹⁰, D.Yu. Konstantinov¹¹, N. I. Mironova¹², V.G. Morozov¹³, Ye.A. Strebkova¹¹, I.G. Nikitin¹⁴, M.F. Osipenko¹⁵, V.D. Pasechnikov¹⁶, O.I. Sagalova¹⁷, I.M. Khayertynova¹⁸, V.P. Chulanov¹⁹, A.A. Yakovlev²⁰, I.A. Vasyutin²¹, Ye.P. Tarkhova²¹, E.N. Krasavina²¹, M.Yu. Samsonov²¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Federal state government-financed educational institution of higher education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ «Tsentrsoyuz» clinical hospital, Moscow, Russian Federation

⁵ City clinical hospital #24, Moscow health care department, the Russian Federation

⁶ LLC «Medelitkonsalting», Moscow, the Russian Federation

⁷ State government-financed healthcare institution «Stavropol Regional Hospital», Stavropol region

⁸ State military educational government-financed institution of higher professional education «Kirov military medical academy» Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, the Russian Federation

⁹ St. Petersburg state government-financed healthcare institution «Botkin clinical infectious diseases hospital», St. Petersburg, Russian Federation

¹⁰ St. Petersburg center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, St. Petersburg, the Russian Federation

¹¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Samara State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, the Russian Federation

¹² Razumovsky City clinical hospital #2, Saratov, the Russian Federation

¹³ LLC medical company «Gepatolog», Samara, the Russian Federation

¹⁴ Federal state autonomous institution «Treatment and rehabilitation Center» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

¹⁵ State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, the Russian Federation

¹⁶ State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, the Russian Federation

¹⁷ Clinical hospital, Federal state educational institution of higher education «South Ural State Medical University», Chelyabinsk, the Russian Federation

¹⁸ State autonomous healthcare institution «Agafonov Republican clinical infectious diseases hospital», Kazan, the Russian Federation

¹⁹ Federal government-financed institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance, Moscow, the Russian Federation

²⁰ Federal state government-financed educational institution of higher education «St. Petersburg University», St. Petersburg, the Russian Federation

²¹ «R-Pharm» joint-stock company, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность терапии нарлапревиром (НВР) в комбинации с ритонавиром (РТВ), пегилированным интерфероном (пег-ИФН) и рибавирином (РБВ) у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени в двойном слепом плацебо-контролируемом III фазы исследовании (PIONEER).

Материал и методы. В исследуемой группе НВР (200 мг внутрь один раз в сутки) назначали в сочетании с РТВ (100 мг) и пег-ИФН/РБВ в течение 12 нед с последующим долечиванием пег-ИФН/РБВ в течение 12 нед. Больные из группы сравнения получали пег-ИФН/РБВ в течение 48 нед, первые 12 нед в сочетании с плацебо.

Результаты. Устойчивый вирусологический ответ через 24 нед после окончания лечения (УВО24) в исследуемой группе (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ) был зарегистрирован у 89,1% (163/183) первичных и 69,7% (69/99) ранее леченных больных. УВО24

Aim of investigation. To estimate efficacy and safety of narlaprevir (NVR) with ritonavir (RTV), pegylated interferon (peg-IFN) and ribavirin (RBV) at treatment-naïve and earlier treated noncirrhotic patients with chronic hepatitis C caused by the 1st virus genotype in double blind placebo-controlled 3rd phase study (PIONEER).

Material and methods. The main group received NVR (200 mg od orally) in combination to RTV (100 mg) and pegIFN/RBV for 12 weeks that was followed by peg-IFN/RBV for 12 weeks. Comparison group received pegIFN/RBV for 48 weeks, for the first 12 weeks in combination to placebo.

Results. The sustained virologic response in 24 weeks after treatment termination (SVR24) in the main group (NVR/RTV, PEG IFN/RBV) was achieved in 89.1% (163/183) of treatment-naïve and 69.7% (69/99) of earlier treated patients. SVR24 was achieved in 86.5% (32/37) of patients with relapse after previous peg-IFN/RBV treatment course. The viral load decreased for the

удалось достичь у 86,5% (32/37) больных с рецидивом после предшествующего курса терапии пег-ИФН/РБВ. Снижение вирусной нагрузки составило в среднем $5,3 \log_{10}$ через 2 нед и $5,9 \log_{10}$ через 4 нед терапии в группе НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ по сравнению с $1,5 \log_{10}$ через 2 нед и $2,5 \log_{10}$ через 4 нед лечения в группе сравнения.

Среди первичных пациентов, получавших оцениваемую терапию, УВО24 был достигнут у 90,8% при исходной степени фиброза печени F0–F2 (по METAVIR) и у 75% при степени фиброза F3. Среди больных, ранее леченных пег-ИФН/РБВ, в исследуемой группе УВО24 зарегистрирован у 72,6% с исходной степенью фиброза F0–F2 и у 53,3% с фиброзом степени F3.

Добавление НВР/РТВ к терапии пег-ИФН/РБВ не приводило к ухудшению профиля безопасности по сравнению с таковым в группе больных, получавших терапию пег-ИФН/РБВ.

Выводы. В исследовании PIONEER комбинированная терапия с нарлапревиром характеризовалась высокой эффективностью, удобством применения и улучшенным профилем безопасности.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, нарлапревир.

mean of $5.3 \log_{10}$ in 2 weeks and $5.9 \log_{10}$ in 4 weeks of treatment in the main group vs $1.5 \log_{10}$ in 2 weeks and $2.5 \log_{10}$ in 4 weeks in comparison group.

In treatment-naïve patients from the main group SVR-24 was achieved in 90.8% at initial METAVIR F0–F2 liver fibrosis stage and in 75% at F3 liver fibrosis stage. In those who were previously treated by peg-IFN/RBV, in the main group SVR-24 was attained in 72.6% at liver fibrosis stage F0–F2 and in 53.3% with F3 liver fibrosis stage.

NVR/RTV addition to peg-IFN/RBV treatment did not alter safety profile as compared to peg-IFN/RBV therapy.

Conclusions. In PIONEER study the narlaprevir combination therapy was characterized by high efficacy, convenience of administration and favorable safety profile.

Key words: chronic hepatitis C, treatment, narlaprevir.

Для цитирования: Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О., Климова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., Бурневич Э.З., Галушко М.Ю., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Кижло С.Н., Константинов Д.Ю., Миронова Н.И., Морозов В.Г., Стребкова Е.А., Никитин И.Г., Осипенко М.Ф., Пасечников В.Д., Сагалова О.И., Хаертынова И.М., Чуланов В.П., Яковлев А.А., Васютин И.А., Тархова Е.П., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):41–51 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51

For citation: Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T., Znoyko O.O., Klimova Ye.A., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., Bogomolov P.O., Burnevich E.Z., Galushko M.Yu., Geyvandova N.I., Zhdanov K.V., Esaulenko Ye.V., Kizhlo S.N., Konstantinov D.Yu., Mironova N.I., Morozov V.G., Strebkova Ye.A., Nikitin I.G., Osipenko M.F., Pasechnikov V.D., Sagalova O.I., Khayertynova I.M., Chulanov V.P., Yakovlev A.A., Vasyutin I.A., Tarkhova Ye.P., Krasavina E.N., Samsonov M.Yu. Efficacy and safety of the Russian protease inhibitor narlaprevir at treatment-naïve and earlier treated noncirrhotic patients with the 1st genotype chronic hepatitis C (PIONEER study). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):41–51 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51

Введение

Согласно последним данным, вирусные гепатиты являются основной причиной смерти и инвалидизации больных с инфекционной патологией во всем мире [1, 2]. В 2015 г. с вирусными гепатитами было связано 1,34 млн случаев летальных исходов, эти показатели сопоставимы с таковыми при туберкулезе и ВИЧ-инфекции [1–3].

Одной из основных причин развития хронического заболевания печени является инфекция, обусловленная *вирусом гепатита С* (ВГС) [4, 5]. По оценкам Исследования глобального бремени заболевания, число летальных исходов, связанных с заболеваниями, вызванными ВГС, в 1990 г. составляло 333000, в 2010 г. — 499000

и в 2013 г. — 704000 [6–9]. В 2016 г. Всемирной организацией здравоохранения была одобрена Глобальная стратегия сектора здравоохранения по борьбе с вирусными гепатитами на 2016–2021 гг., которая предполагает уменьшение числа новых случаев инфицирования на 90%, смертности на 65% с полной ликвидацией проблемы вирусных гепатитов как угрозы для общественного здравоохранения к 2030 г. [2, 10].

Инфекцию, обусловленную ВГС, выявляют во всех субъектах Российской Федерации [11–13]. Согласно экспертной оценке, число выявленных случаев развития *хронического гепатита С* (ХГС) в Российской Федерации превышает 1,9 млн, более 60% заболевших — это трудоспособные люди в возрасте 20–40 лет [11, 12, 14].

С внедрением в клиническую практику *препаратов прямого противовирусного действия* (ПППД) парадигма лечения ХГС изменилась [5, 15]. Из ПППД первыми в клинической практике стали применять ингибиторы протеазы, эффективность и безопасность которых в интерферонсодержащих схемах хорошо изучены [16, 17].

Нарлапревир (SCH 900518) — первый отечественный ПППД, предназначенный для лечения больных ХГС, мощный ингибитор протеазы ВГС [18–21]. Для лечения ХГС *нарлапревир* (НВР) применяют совместно с хорошо изученным ингибитором изофермента СУР3А4 *ритонавиром* (РТВ), что приводит к увеличению концентрации НВР и позволяет применять более удобный режим дозирования — один раз в день [18, 22, 23]. НВР успешно прошел обширную программу доклинических и клинических исследований, фармакокинетику препарата изучали у пациентов с печеночной недостаточностью класса А по классификации Чайлда–Пью [18–20, 24–26].

Для изучения эффективности и безопасности НВР, бустированного РТВ, в интерферонсодержащей схеме лечения больных ХГС проведено масштабное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое в параллельных группах III фазы исследования PIONEER в обширной когорте российских пациентов с ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа.

Цель исследования заключалась в подтверждении того факта, что применение комбинации НВР и РТВ с *пегилированным интерфероном* (пег-ИФН) и *рибавирином* (РБВ) приводит к более высокой частоте получения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) по сравнению с таковой при лечении первичных пациентов только пег-ИФН и РБВ либо неэффективности предшествующего лечения пег-ИФН и РБВ.

Первичной задачей исследования было определение доли пациентов, достигших *УВО через 24 нед после лечения* (УВО24). Также проводили изучение частоты получения УВО24 в зависимости от исходной степени фиброза печени.

Согласно **вторичным задачам исследования**, были определены доли пациентов, достигших *быстрого вирусологического ответа* (БВО), *раннего вирусологического ответа* (РВО), вирусологического ответа на момент окончания терапии и *устойчивого вирусологического ответа через 12 нед после лечения* (УВО12), а также доли пациентов, у которых был зарегистрирован вирусологический прорыв или рецидив заболевания.

В ходе исследования проводили **оценку профиля безопасности** применения НВР и РТВ в комбинации с пег-ИФН и РБВ и определение доли пациентов, у которых развились анемия и нейтропения.

Материал и методы исследования

Исследование PIONEER по изучению эффективности, безопасности и переносимости НВР, бустированного РТВ, в комбинации с пег-ИФН и РБВ проводили в 20 клинических центрах в различных регионах Российской Федерации с мая 2014 г. по февраль 2017 г., включая открытую фазу продления. В исследование PIONEER включали пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 70 лет с подтвержденным диагнозом ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа, без цирроза и показателями РНК ВГС плазмы при скрининге ≥ 10000 МЕ/мл, как ранее не получавших *противовирусную терапию* (ПВТ), так и тех, предшествовавшее лечение которых ИФН и РБВ в стандартных дозах в течение как минимум 12 нед не дало эффекта.

К критериям исключения относились стандартные противопоказания к проведению комбинированной ПВТ пег-ИФН и РБВ, печеночная недостаточность, подозрение на гепатоцеллюлярный рак и другие онкологические заболевания либо их наличие, заболевания печени иной этиологии, включая аутоиммунный гепатит, коинфицирование вирусом гепатита В, ВИЧ, тяжелые коморбидные состояния, предшествовавшее лечение ХГС ПППД, а также любое заболевание, которое могло бы помешать участию пациента в исследовании.

Проведение исследования PIONEER было разрешено Министерством здравоохранения России и одобрено его Советом по этике. Перед проведением исследования протокол и информационный листок пациента были одобрены *Независимым этическим комитетом* (НЭК) каждого клинического центра, принимавшего участие в исследовании. До начала исследования были получены подписанные и датированные уведомления о том, что протокол, форма информированного согласия и другие документы были одобрены НЭК. Исследование PIONEER проводили в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики согласно действующему российскому законодательству. До начала исследования пациенты подписали информированное согласие на его проведение.

Из 485 пациентов, прошедших скрининг, 420 соответствовали критериям включения и с помощью веб-системы были рандомизированы в соотношении 2:1 в одну из двух параллельных групп лечения: исследуемую и сравнения. Первые 12 нед терапии проводили в двойном слепом режиме. В исследуемой группе первые 12 нед пациенты получали терапию НВР в дозе 200 мг совместно с РТВ в дозе 100 мг (один раз в день внутрь) вместе с пег-ИФН и РБВ, далее лечение продолжали комбинацией пег-ИФН и РБВ до 24 нед. Пациенты из группы сравнения получали

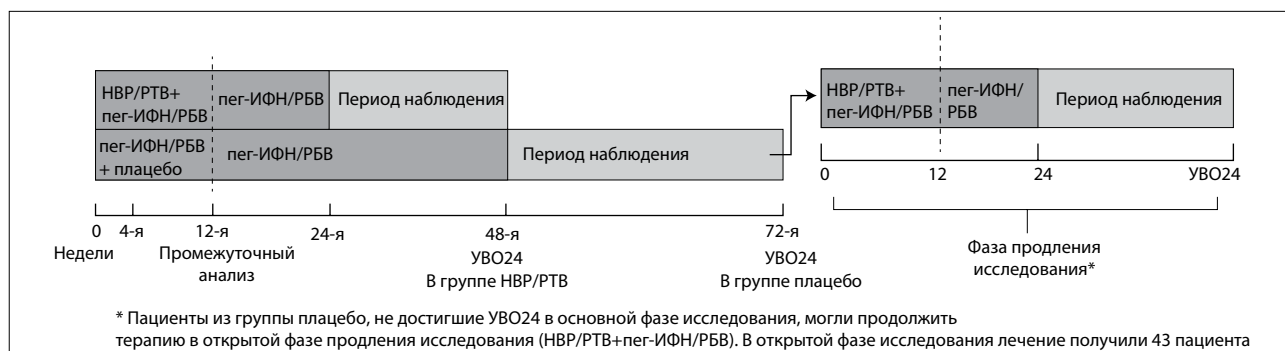


Рис. 1. Дизайн исследования PIONEER III фаза

Fig. 1. Design of the III phase PIONEER study

двойную терапию пег-ИФН/РБВ длительностью 48 нед, из них первые 12 нед совместно с плацебо (рис. 1).

В исследовании PIONEER пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 на получение пег-ИФН альфа-2а в дозе 180 мкг в неделю и пег-ИФН альфа-2b в дозе 1,5 мкг/кг в неделю, РБВ назначали в дозе 1000–1200 или 800–1400 мг/сут в сочетании с пег-ИФН альфа-2а и пег-ИФН альфа-2b соответственно. Согласно статусу предшествовавшего лечения, в исследовании участвовали 272 (64,8%) больных, ранее не получавших ПВТ, и 148 (35,2%) пациентов, ранее не ответивших на двойную терапию пег-ИФН/РБВ, у 84 (56,8%) из которых был констатирован частичный ответ или рецидив, у 60 (40,5%) — «нулевой» ответ, у 4 (2,7%) пациентов критерии неэффективности не были четко определены. У подавляющего большинства (92,1%) пациентов был выявлен ХГС генотипа 1b. Степень фиброза печени у подавляющего большинства (82,9%) пациентов определяли с использованием FibroScan, FibroTest применили у 3,6% больных. Результаты пункционной биопсии печени перед началом лечения были представлены у 13,6% пациентов (табл. 1).

Согласно рандомизации, из 272 пациентов, не получавших ПВТ до включения в исследование, 56,3% составляли мужчины и 43,8% — женщины. Возраст пациентов варьировал от 18 до 69 лет, составив в среднем $38,9 \pm 10,6$ года. Половина группы была представлена пациентами в возрасте от 31 года до 46 лет. Медиана длительности ХГС в данной группе — 3,1 года. Из 148 пациентов, у которых предшествовавшая ПВТ пег-ИФН/РБВ была неэффективной, 65,5% составляли мужчины и 34,5% — женщины. Возраст пациентов варьировал от 20 до 66 лет, составив в среднем $41,5 \pm 10,5$ года. Половина группа была представлена пациентами в возрасте от 34 до 49 лет. Медиана длительности ХГС в этой группе — 6,1 года.

В процессе исследования проводили динамический контроль основных клинико-лабораторных показателей и уровня вирусной нагрузки.

Количественное измерение РНК ВГС осуществляли с помощью теста TaqMan HCV Quantitative Test (версия 2.0, Roche Diagnostics) с нижним порогом определения — 15 МЕ/мл.

Вирусологический прорыв характеризовали как повышение уровня РНК ВГС более чем на 1 log₁₀ от наименьшего показателя или определяемый уровень РНК ВГС во время лечения после первоначального снижения ниже предела обнаружения. При вирусологическом прорыве лечение больных исследуемыми препаратами прекращали. Проведение ПВТ в исследуемой группе прекращали при показателях РНК ВГС ≥ 100 МЕ/мл на 12-й неделе лечения, в группе сравнения — при уменьшении значения РНК ВГС в сыворотке менее чем на 2 log₁₀ от исходного через 12 нед лечения, а также при значениях РНК ВГС ≥ 15 МЕ/мл на 24-й неделе. Рецидив заболевания определяли как неподдающийся обнаружению уровень РНК ВГС после завершения терапии, который определялся при дальнейшем динамическом наблюдении.

Анимию определяли как снижение уровня гемоглобина менее чем на 10 мг/дл после начала терапии, нейтропению — как уменьшение количества нейтрофилов $< 0,75 \times 10^9$ /л после начала лечения.

Статистический анализ выполняли с применением программного обеспечения SAS (версия 9.3). Предполагалось, что частота достижения УВО24 у пациентов, не получавших предшествовавшего лечения, составит 70% в исследуемой группе (HBR/PTV, пег-ИФН/РБВ) и 48% в группе сравнения, УВО24 при неэффективности предшествовавшего лечения — 42 и 16% соответственно. Таким образом, размер выборки в 420 пациентов должен был обеспечить как минимум 90% мощность в отношении двух исследуемых гипотез с учетом общей ошибки первого рода на уровне 5% и 15% частоты выбывания из исследования.

Анализ эффективности проводили для полной анализируемой популяции, которая включала всех пациентов, которым была назначена исследуемая терапия. Оценку безопасности осуществляли для всех пациентов, которым была проведена исследу-

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов в исследовании PIONEER, абс. число (%)

	НВР/РТВ+ пег-ИФН/РБВ	Плацебо+ пег-ИФН/РБВ	Все пациенты
Параметры	282 (67,1)	138 (32,9)	420* (100)
Генотип ВГС:			
1b	258 (91,5)	129 (93,5)	387 (92,1)
1a	3 (1,1)	0	3 (0,7)
1(x)*	21 (7,4)	9 (6,5)	30 (7,1)
Интерферон, страта:			
пег-ИФН альфа-2a	141 (50,0)	69 (50,0)	210 (50,0)
пег-ИФН альфа-2b	141 (50,0)	69 (50,0)	210 (50,0)
Статус пациентов по предшествовавшему лечению:			
первичные	183 (64,9)	89 (64,5)	272 (64,8)
ранее леченные	99 (35,1)	49 (35,5)	148 (35,2)
Исходные показатели вирусной нагрузки			
log10 МЕ/мл >6	159 (56,4)	82 (59,4)	241 (57,4)
Исходные показатели фиброза по шкале METAVIR** (степень):			
F0	89 (31,6)	46 (33,3)	135 (32,1)
F1	92 (32,6)	46 (33,3)	138 (32,9)
F2	66 (23,4)	30 (21,7)	96 (22,9)
F3	35 (12,4)	16 (11,6)	51 (12,1)

* Субтип ВГС 1-го генотипа не определен

** Из методов определения степени фиброза печени у подавляющего большинства (у 82,9%) пациентов использования FibroScan, FibroTest был применен у 3,6% пациентов. Результаты биопсии были представлены у 13,6% пациентов.

емая терапия, в соответствии с фактически полученным лечением. Согласно результатам статистической обработки данных, первичный анализ представлял собой сравнение частоты достижения УВО в исследуемой группе и группе сравнения у пациентов, не получавших предшествовавшего лечения, и у пациентов, у которых предшествовавшая терапия была неэффективной. Сравнение проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для всех конечных точек эффективности рассчитывали 95% *доверительные интервалы* (ДИ). Для анализа времени до достижения не поддающихся обнаружению показателей РНК ВГС были построены кривые Каплана–Майера, а сравнение между группами проводили с помощью log-rank-критерия.

Результаты исследования и их обсуждение

Основные демографические данные и исходные характеристики пациентов из исследуемой группы и группы сравнения были сходными (см. табл. 1). Большая часть (95,2%) пациентов в обеих группах завершили 12-недельную терапию по протоколу, 4,8% пациентов досрочно прекратили прием исследуемого препарата. Доля пациентов,

досрочно прекративших лечение по протоколу, была примерно одинаковой в исследуемой группе и группе сравнения (4,6 и 5,1%, соответственно).

Анализ эффективности проводили в соответствии с назначенной при рандомизации терапией. Следуя основной задаче исследования, в исследуемой группе **УВО24** в полной анализируемой популяции пациентов, получавших НВР/РТВ в дополнение к пег-ИФН/РБВ, был достигнут у 89,1% (95%ДИ 83,6%–93,2%) первичных и 69,7% (95%ДИ 59,6%–78,5%) ранее леченных пациентов, при этом у пациентов с рецидивом на двойной терапии пег-ИФН/РБВ частота достижения УВО24 составляла 86,5%. В группе сравнения УВО24 получен у 59,6% (53/89) первичных и 24,5% (12/49) ранее леченных пациентов. Доля пациентов, у которых зарегистрирован УВО24 в обеих когортах (как первичных, так и ранее леченных) пациентов в исследуемой группе была достоверно больше, чем в группе сравнения, т.е. у больных, получавших только двойную терапию пег-ИФН/РБВ ($p < 0,001$) (рис. 2). При анализе частоты достижения УВО24 в зависимости от степени фиброза были получены следующие данные: у первичных пациентов, получавших исследуемую терапию НВР/РТВ, при исходной степени фиброза печени F0–F2 (по METAVIR) частота УВО24

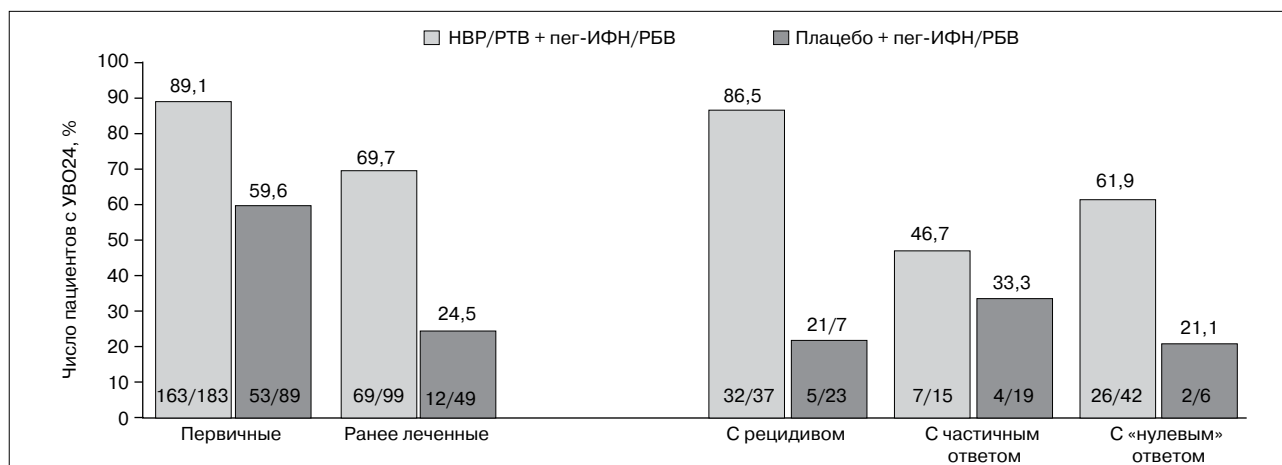


Рис. 2. Частота получения УВО24 в зависимости от статуса предшествующего лечения (полная анализируемая популяция)

Fig. 2. Frequency of SVR24 achievement according to the previous treatment status (the total study sample)

составила 90,8% (148/163), при степени фиброза F3–F5 (15/20). У ранее леченных больных, получавших терапию в исследуемой группе, частота достижения УВО24 была 72,6% (61/84) при степени фиброза F0–F2 и 53,3% (8/15) при степени фиброза F3 (рис. 3).

Следует отметить скорость снижения вирусной нагрузки у пациентов исследуемой группы: показатели РНК ВГС через 2 нед лечения в среднем снизились на 5,3 log10, через 4 нед — на 5,9 log10. В группе сравнения снижение вирусной нагрузки составило через 2 и 4 нед терапии 1,5 log10 и 2,5 log10 соответственно (рис. 4).

БВО получен у 92,3% (95%ДИ 87,5%–95,8%) пациентов из исследуемой группы, в то время как

в группе сравнения — у 18,0% (95%ДИ 10,6%–27,5%; $p < 0,001$).

РВО в исследуемой группе достигнут у 91,8% (95%ДИ 86,8%–95,3%) пациентов, ранее не получавших терапию, в группе сравнения — у 69,7% (95%ДИ 59,0%–79,0%). В исследуемой группе пациентов при неэффективности предшествующей терапии РВО получен у 82,8% (95%ДИ 73,9%–89,7%), в группе сравнения этот показатель составил 28,6% (95%ДИ 16,6%–43,3%). После 12 нед терапии выявлены значительные различия в частоте достижения РВО между исследуемой группой и группой сравнения ($p < 0,001$).

Частоту достижения ВО на момент окончания терапии — непосредственный вирусологический

ответ (НВО) — оценивали у пациентов исследуемой группы через 24 нед, у пациентов группы сравнения — через 48 нед от начала терапии. В исследуемой группе НВО получен у 97,3% ранее не леченных пациентов (95%ДИ 93,7%–99,1%), в то время как в группе сравнения — у 76,4% (95%ДИ 66,2%–84,8%). В случае неэффективности предшествующего лечения в исследуемой группе НВО был достигнут у 85,9% (95%ДИ 77,4%–92,0%) больных, в группе сравнения — у 42,9% (95%ДИ 28,8%–57,8%). В обоих когортах (ранее не леченных и не ответивших на предшествующую терапию) доля пациентов, у которых зафиксирован НВО, была статистически значимо

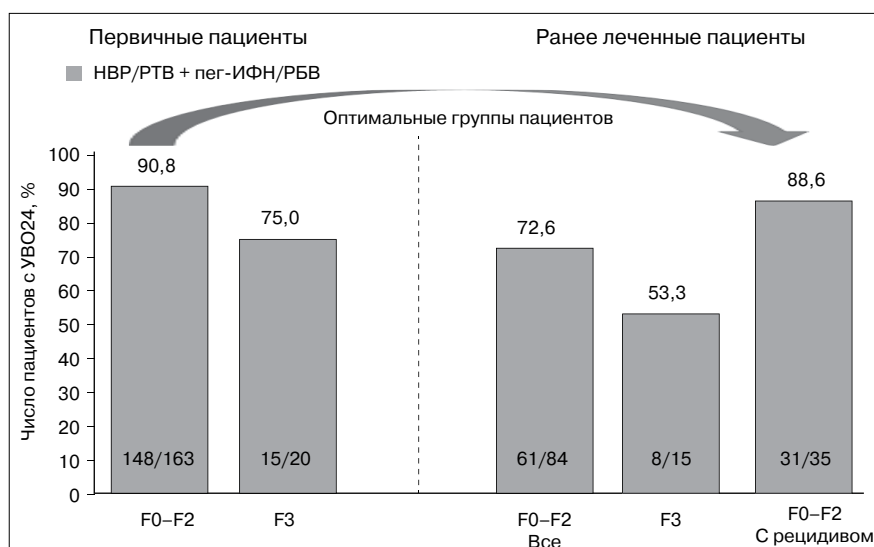


Рис. 3. Частота получения УВО24 у пациентов с фиброзом разной степени в зависимости от статуса предшествующего лечения (полная анализируемая популяция)

Fig. 3. Frequency of SVR24 achievement in patients with different liver fibrosis stages according to the previous treatment status (the total study sample)

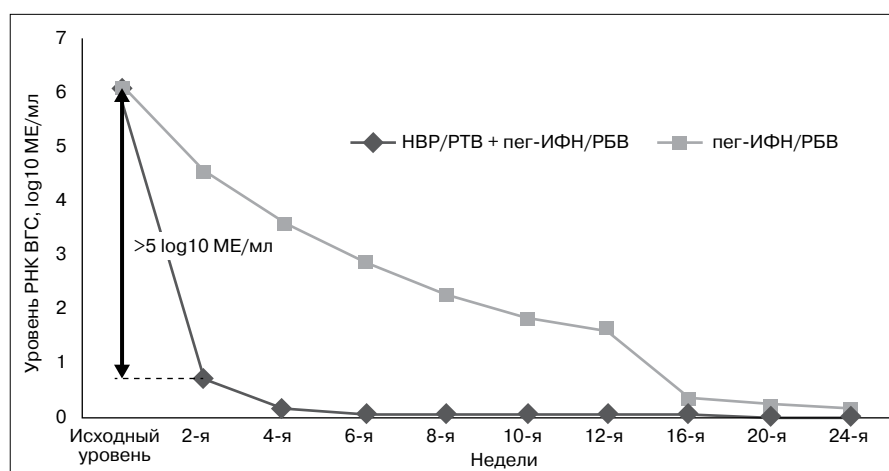


Рис. 4. Динамика снижения вирусной нагрузки в исследовании PIONEER (полная анализируемая популяция)

Fig. 4. Dynamics of viral load decrease in PIONEER study (the total study sample)

больше в исследуемой группе, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

УВО12 в исследуемой группе наблюдались у 91,3% (95%ДИ 86,2%–94,9%) пациентов, ранее не получавших терапию, в группе сравнения этот показатель у данной когорты больных составил 60,7% (95%ДИ 49,7%–70,9%). В исследуемой группе, включавшей когорту пациентов, у которых предшествующая терапия оказалась неэффективной, УВО12 достигнут у 72,7% (95%ДИ 62,9%–81,2%) из них, тогда как в аналогичной когорте из группы сравнения доля пациентов с УВО12 составила 22,4% (95%ДИ 11,8%–36,6%). Частота достижения УВО12 в обеих

(95%ДИ 5,7%–19,0%) в исследуемой группе и 16,3% в группе сравнения (95%ДИ 7,3%–29,7%).

В когорте пациентов, ранее не получавших лечения, **рецидив заболевания** был констатирован у 8,1% (95%ДИ 4,4%–13,5%) в исследуемой группе и у 20,9% (95%ДИ 11,9%–32,6%) в группе сравнения. Частота возникновения рецидивов в случае неэффективности предшествующей терапии составила 17,3% (95%ДИ 9,6%–27,8%) в исследуемой группе и 45,5% (95%ДИ 24,4%–67,8%) в группе сравнения.

В исследуемой группе, в которой в дополнение к пег-ИФН/РБВ пациентам назначали НВР/РТВ, частота вирусологического прорыва была

когортах пациентов (как первичных, так и не ответивших на предшествующую терапию) была достоверно выше в исследуемой группе, чем в группе сравнения, среди больных, получавших только двойную терапию пег-ИФН/РБВ ($p < 0,001$).

Среди пациентов, ранее не получавших лечения, **вирусологический прорыв** отмечен у 2,2% (95%ДИ 0,6%–5,5%) в исследуемой группе и у 6,7% (95%ДИ 2,5%–14,1%) в группе сравнения. В когорте пациентов, не получивших эффекта от предшествующего лечения, частота вирусологического прорыва была выше – 11,1%

Таблица 2

Данные о безопасности в исследовании PIONEER

НЯ, % (абс. число)	НВР/РТВ+пег-ИФН/РБВ n=282	Плацебо+пег-ИФН/РБВ n=138
Серьезные НЯ*	1,8 (5)	0 (0)
По меньшей мере одно НЯ	92,9 (262)	94,2 (130)
Наиболее часто возникавшие НЯ (более 10% случаев)		
Нейтропения	48,9 (138)	56,5 (78)
Лейкопения	35,5 (100)	39,9 (55)
Гриппоподобный синдром	29,4 (83)	31,9 (44)
Астения	27,3 (77)	26,1 (36)
Снижение уровня гемоглобина	23,4 (66)	23,2 (32)
Гипертермия	23,4 (66)	21,7 (30)
Анемия	24,8 (70)	23,4 (35)
Тромбоцитопения	19,5 (55)	22,5 (31)
Уменьшение массы тела	16,3 (46)	20,3 (28)
Выпадение волос	15,2 (43)	9,4 (13)

* Дорожно-транспортное происшествие (смерть), вертебробазилярная недостаточность, острый психоз, острое психотическое расстройство, тиреоидит

Таблица 3

Частота развития анемии и нейтропении, абс. число (%) (популяция безопасности)

	НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ		Плацебо+пег-ИН/РБВ		p-value*
	число пациентов	95% ДИ, %	число пациентов	95% ДИ, %	
Анемия	51(18,1)	13,8 23,1	22 (15,9)	10,3 23,1	0,681
Нейтропения (все пациенты)	61 (21,6)	17,0 26,9	29 (21,0)	14,5 28,8	1,00
пег-ИФН альфа-2а	36 (25,7)	18,7, 33,8	16 (23,2)	13,9, 34,9	0,736
пег-ИФН альфа-2b	25 (17,6)	11,7, 24,9	13 (18,8)	10,4, 30,1	0,850

*Оценка достоверности различий между группами по точному критерию Фишера, точные значения доверительных интервалов приведены.

несколько ниже, чем в группе сравнения, в которой пациентам проводили двойную терапию пег-ИФН/РБВ. В контрольной группе доля пациентов, у которых развился рецидив, была больше, чем в исследуемой группе.

Обзор данных о безопасности

Профиль *нежелательных явлений* (НЯ), отмеченных в исследовании, практически не отличался от уже известных НЯ, характерных для двойной терапии ХГС пег-ИФН/РБВ (табл. 2). НЯ выявлены у 392 (93,3%) пациентов, принимавших участие в данном исследовании. Наиболее часто возникавшие НЯ относились к классу «Общие расстройства и реакции в месте введения препарата»: у 301 (71,7%) пациента было зарегистрировано как минимум одно НЯ из этой группы. Наличие причинной связи с исследованными препаратами отмечено в 45,5% случаев, доля таких НЯ была практически одинакова в группе исследуемой терапии и группе сравнения.

В исследовании зарегистрировано 5 (1,2%) серьезных НЯ, все они были расценены как не связанные с приемом исследуемых препаратов. Единственная смерть пациента, зарегистрированная в исследовании, была следствием травмы, полученной во время дорожно-транспортного происшествия.

Досрочно прекратили прием исследуемых препаратов в связи с развитием НЯ 11 (2,6%) пациентов: 7 (2,5%) из исследуемой группы, получавших НВР/РТВ в дополнение к пег-ИФН/РБВ, и 4 (2,9%) из группы сравнения, которым проводили двойную терапию пег-ИФН/РБВ. У 10 пациентов прекращение лечения было связано с развитием гематологических осложнений: нейтропении (у 9 больных) и анемии (у 1 пациента). Один пациент прекратил прием исследуемого препарата из-за тошноты. В исследуемой группе и группе сравнения частота развития анемии составляла 18,1 и 15,9% соответственно (табл. 3). Различия в показателях не достигало статистической значимости ($p=0,681$). Снижение уровня гемоглобина

у пациентов почти во всех случаях было незначительным или умеренным (1-й или 2-й степени согласно критериям ВОЗ). Зарегистрировано два случая развития тяжелой анемии: по одному в исследуемой группе и группе сравнения. Частота развития нейтропении была практически одинаковой в обеих терапевтических группах: 21,6 и 21,0% соответственно. В большинстве случаев нейтропения была слабо или умеренно выраженной. Тяжелая нейтропения (3-й или 4-й степени) наблюдалась примерно с одинаковой частотой в исследуемой и контрольной группах. В целом значительных различий в частоте развития и типе НЯ между исследуемой и контрольной группами пациентов не отмечено.

Выводы

Согласно первичной цели исследования, было доказано, что у пациентов с ХГС, вызванным ВГС 1-го генотипа, комбинированная терапия НВР/РТВ в сочетании с пег-ИФН/РБВ, проводимая в течение 24 нед, ассоциируется с более высокой частотой достижения УВО24 по сравнению с терапией пег-ИФН/РБВ длительностью 48 нед. Статистически достоверные различия в частоте получения УВО24 достигали как у пациентов, ранее не получавших лечения пег-ИФН/РБВ, так и у больных, у которых предшествовавшая терапия пег-ИФН/РБВ оказалась неэффективной.

Следует отметить, что комбинированная терапия (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ) позволяет добиться УВО24 у более чем 90% ранее не леченных пациентов с показателями фиброза печени F0–F2 и 86,5% пациентов с рецидивом заболевания.

Вторичные показатели эффективности (БВО, РВО, ответ на момент окончания терапии, УВО12) также были существенно лучше в группе больных, получавших исследуемую терапию (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ), чем в группе сравнения. Отдельного внимания заслуживает скорость снижения вирусной нагрузки в исследуемой группе пациентов. Так, медиана достижения неопреде-

ляемых показателей РНК ВГС у ранее не леченных больных, получавших исследуемую терапию (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ), составила 2 нед, в то время как в группе сравнения (пег-ИФН/РБВ) — 10 нед. Существенных различий между группами по частоте развития вирусологического прорыва не выявлено, тогда как рецидивы заболевания несколько чаще возникали у пациентов, получавших двойную терапию пег-ИФН/РБВ, чем в исследуемой группе (НВР/РТВ, пег-ИФН/РБВ).

Большинство зарегистрированных НЯ, связанных, по мнению исследователей, с тем или иным противовирусным препаратом, который принимал пациент, возникали при лечении пег-ИФН и РБВ.

Общее число серьезных НЯ было небольшим, и они, по мнению исследователей, не были связаны с приемом исследуемых препаратов.

Заключение

Достижение УВО при применении ИФН-содержащих схем лечения ХГС приводит к снижению смертности в течение 5 лет на 62–84%, риска развития гепатоцеллюлярной карциномы на 68–79%, потребности в трансплантации печени на 90% [27, 28]. В Российской Федерации снижение заболеваемости и смертности, связанных с ВГС, станет возможным при реализации стратегии увеличения охвата населения высокоэффективной

и доступной ПВТ. Чрезвычайно важной социальной задачей является обеспечение противовирусным лечением больных ХГС на самых ранних стадиях, поскольку ПВТ у таких пациентов всегда более эффективная и менее затратная [12]. ИФН-содержащие схемы терапии ХГС эффективны, хорошо изучены и, несмотря на регистрируемые НЯ, по-прежнему сохраняют свою актуальность благодаря экономичности и в связи с этим большей доступности для пациентов [10]. В исследовании PIONEER схема лечения больных ХГС, включающая НВР, характеризовалась высокой эффективностью, удобным режимом дозирования лекарственных препаратов, меньшей продолжительностью курса лечения (24 нед), а также отсутствием «особых» НЯ и отклонений лабораторных показателей, ставящих под сомнение безопасность его применения совместно с РТВ и пег-ИФН/РБВ.

На сегодняшний день инвестиции в развитие научной базы нарлапревира продолжают, проводятся дополнительные исследования по изучению лекарственного взаимодействия НВР/РТВ с антиретровирусными препаратами. Подлежат разработке и изучению комбинации нарлапревира с другими ПППД, такими как даклатасвир и софосбувир, которые прогностически позволят лечить пациентов, инфицированных ВГС 1-го генотипа, с высокой эффективностью, при этом предполагается возможность уменьшения длительности терапии при лечении определенных категорий больных до 8 нед.

Конфликт интересов. Проведение исследования спонсировала компания АО «Р-Фарм»; создание основных документов, проведение исследования, обработка полученных данных, статистический анализ и написание отчета о клиническом исследовании были произведены Контрактной исследовательской организацией «АЛМЕДИС».

Conflict of interests. The study was supported by JSC R-Pharm company; development of basic documentation, study management, data processing, statistical analysis and clinical trial report presentation were carried out by Contract research organization «ALMEDIS».

Список литературы/References

1. *Stanaway J.D.* et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016; 388:1081-8.
2. World Health Organization 2017, Global hepatitis report, 2017 Publication date: April 2017 Languages: English ISBN: 978-92-4-156545-5.
3. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016-2021. Geneva: World Health Organization; 2016.
4. *Lavanchy D.* Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-15.
5. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2016. *J Hepatol* 2017; 66(1):153-94.
6. *Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V.* et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-128.
7. GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;385(9963):117-71.
8. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>
9. *Platt L., Easterbrook P., Gower E., McDonald B.* et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(7):797-808.
10. *Ющук Н.Д., Климова Е.А.* Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2017;2:86-95 [*Yushchuk N.D., Klimova Ye.A.* Treatment of chronic hepatitis C in Russia: modern options and the near-term outlook. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* 2017; 2:86-95].
11. *Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В.* и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика

- ка и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиол и инфекц бол 2012;3:4-10 [Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V. et al. Hepatitis C in Russia: epidemiologic features and ways to prove diagnostics and control. Epidemiol i infekts bol 2012; 3:4-10].
12. Чуланов В.П. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Тер арх 2015; (11):5-10 [Chulanov V.P. et al. Chronic hepatitis C as a healthcare issue in Russia today and tomorrow. Ter arkh 2015; (11):5-10].
 13. Komova A., Maevskaya M., Ivashkin V. Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. Am J Clin Med Res 2014;2(5):99-102.
 14. Saraswat V. et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries — volume 2. J Viral Hepatol 2015; 22(Suppl. 1):6-25.
 15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Морозова М.А., Люсина Е.О. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012;1:36-44 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Morozova M.A., Lyusina Ye.O. The modern modes of treatment for chronic hepatitis C. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 1:36-44].
 16. Bakulin I., Pasechnikov V., Varlamicheva A., Sannikova I. NS3 protease inhibitors for treatment of chronic hepatitis C: efficacy and safety. World J Hepatol 2014; 6(5):326-39.
 17. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(2):41-70 [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maevskaya M.V. et al. Diagnosis and treatment of hepatitis C in adult patients: guidelines. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(2):41-70].
 18. De Bruijne J. et al. Antiviral activity of narlaprevir combined with ritonavir and pegylated interferon in chronic hepatitis C patients. Hepatology 2010; 52(5):1590-9.
 19. Tong X., Arasappan A., Bennett F., Chase R., Feld B., Guo Z., Hart A., Madison V., Malcolm B., Pichardo J., Prongay A., Ralston R., Skelton A., Xia E., Zhang R., Njoroge F.G. Preclinical characterization of the antiviral activity of SCH 900518 (narlaprevir), a novel mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:2365-70. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00135-10>.
 20. Arasappan A., Bennett F., Bogen S.L.S. et al. 2010. Discovery of narlaprevir (SCH 900518): a potent, second generation HCV NS3 serine protease inhibitor. ACS Med Chem Letters DOI: 10.1021/ml9000276.
 21. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Щаницина С.Е. Нарлапревир, бустированный ритонавиром, в комбинации с пегилированным интерфероном-α и рибавирином в лечении хронического гепатита С. Клин фармакол тер 2014;23(5):34-9 [Burnevich E.Z., Tikhonova N.Yu., Shchanitsina S.E. Ritonavir-boosted clinical case, in a combination with pegylated interferon-α and ribavirin for chronic hepatitis C treatment. Klin farmakol ter 2014; 23(5):34-9].
 22. Бакулин И.Г. Нарлапревир — отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER. Поликлиника. Гастроэнтерология 2016; 4:52-4 [Bakulin I.G. Narlaprevir - domestic direct antiviral agent for chronic hepatitis C treatment. PIONEER study results. Poliklinika: Gastroenterologiya 2016; 4:52-4].
 23. Abdurakhmanov D.T. et al. Final results from a phase III study of the Narlaprevir, a novel Russian protease inhibitor in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C (the PIONEER trial). Hepatol Int 2017; 11(Suppl. 1):S305-6.
 24. Reesink H. et al. Safety and antiviral activity of SCH 900518 administered as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2b to naïve and treatment-experienced HCV-1-infected patients. J Hepatol 50:S35-S36.
 25. Vierling J.M. et al. Once daily Narlaprevir (NVR; SCH 900518) and Ritonavir (RTV) in combination with peginterferon alfa-2b/ribavirin (PR) for 12 weeks plus 12 weeks PR in treatment-naïve patients with HCV genotype 1 (G1): SVR results from NEXT-1, a phase 2 study. Hepatology 54:1437A.
 26. Isakov V., Koloda D., Tikhonova N., Kikalishvili T., Krasavina E., Lekishvili K., Malaya I., Ryska M., Samsonov M., Tolkacheva V. Pharmacokinetics of the New Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Narlaprevir following Single-Dose Use with or without Ritonavir in Patients with Liver Cirrhosis. Antimicrob Agents and Chemother 2016; 60(12):7098-104.
 27. Hill A., Saleem J., Heath K., Simmons B. Effects of sustained virological response (SVR) on the risk of liver transplant, hepatocellular carcinoma, death and re-infection: Meta-analysis of 129 studies in 23,309 patients with Hepatitis C infection. In Proceedings of the AASLD2014, Boston, MA, USA, 7-11 November 2014.
 28. Hüsing A., Kabar I., Schmidt H.H., Heinzow H.S. Hepatitis C in Special Patient Cohorts: New Opportunities in Decompensated Liver Cirrhosis, End-Stage Renal Disease and Transplant Medicine. Kanda T. ed. Intern J Mol Sci 2015;16(8):18033-53.

Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа

В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская², Д.Т. Абдурахманов³, И.Г. Бакулин⁴,
Н.И. Гейвандова⁵, М.Л. Зубкин⁶, С.Н. Кижло⁷, А.В. Кузнецова⁸,
И.Б. Латышева⁹, Н.А. Мамонова¹⁰, В.Г. Морозов¹¹, О.И. Сагалова¹²,
Е.В. Эсауленко¹³, Е.О. Люсина²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, г. Москва, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины, г. Москва, Российская Федерация

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Клиника внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии им. Е.М. Тареева, г. Москва, Российская Федерация

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Российская Федерация

⁶ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора России, г. Москва, Российская Федерация

⁷СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸КГБУЗ «Хабаровский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Хабаровск, Российская Федерация

⁹ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹⁰ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора России, г. Москва, Российская Федерация

¹¹ООО «Гепатолог», г. Москва, Российская Федерация

¹²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация

¹³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, chief research associate, Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Поступила: 30.10.2017 / Received: 30.10.2017

The modern options of chronic hepatitis C antiviral therapy with daclatasvir: results of named patient program

V.T. Ivashkin¹, M.V. Mayevskaya², D.T. Abdurakhmanov³, I.G. Bakulin⁴, N.I. Geyvandova⁵, M.L. Zubkin⁶, S.N. Kizhlo⁷, A.V. Kuznetsova⁸, I.B. Latysheva⁹, N. A. Mamonova¹⁰, V.G. Morozov¹¹, O. I. Sagalova¹², Ye.V. Esaulenko¹³, Ye.O. Lyusina²

¹ *Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

² *Biomedicine scientific and technology park, Scientific and research department of innovative therapy, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

³ *Tareyev Clinic of nephrology, internal diseases and occupational medicine and pulmonology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

⁴ *State educational government-financed institution of higher professional education «Mechnikov North-Western State Medical university», Ministry of Healthcare of the Russian, St. Petersburg, Russian Federation*

⁵ *State educational government-financed institution of higher professional education «Stavropol state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Stavropol, the Russian Federation*

⁶ *Federal government-financed scientific institution «Gabrichevsky Moscow scientific research institute of epidemiology and microbiology», Federal service for surveillance on consumer rights protection and human wellbeing, Moscow, the Russian Federation*

⁷ *Saint Petersburg Federal government-financed healthcare institution «National Center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Saint Petersburg, the Russian Federation*

⁸ *Regional state government-financed healthcare institution «Khabarovsk center for AIDS and infectious diseases prevention and control», Khabarovsk, the Russian Federation*

⁹ *Federal government-financed institution «Republican clinical infectious diseases hospital», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation*

¹⁰ *Federal government-financed institution of science «Central research institute of epidemiology» of the Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance, Moscow, the Russian Federation*

¹¹ *LLC «Gepatolog», Moscow, the Russian Federation*

¹² *Federal state educational institution of higher education «South Ural State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, the Russian Federation*

¹³ *State educational government-financed institution of higher professional education «Saint Petersburg state pediatric medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation*

Введение. Возможности противовирусной терапии (ПВТ) на стадии выраженного фиброза и цирроза печени (ЦП), а также при наличии сопутствующих заболеваний долгое время были ограничены, так как стандартом терапии являлся пегилированный интерферон (пег-ИФН) в сочетании с рибавирином (РБВ). До официальной регистрации безинтерфероновых схем лечения в 2015 г. опыт их применения ограничивался клиническими исследованиями или использованием в рамках программ раннего доступа.

Цель исследования. Представить результаты анализа эффективности ПТВ хронического гепатита С в рамках программы индивидуального доступа к даклатавиру.

Материал и методы. Разрешение Минздрава России на ввоз лекарственных препаратов было получено на лечение 101 пациента с HCV-инфекцией и компенсированным ЦП, у которых была неотложная потребность в эффективном лечении и ожидаемая продолжительность жизни которых без лечения составляла менее 12 мес, в 12 центрах на территории РФ. Пациентам с HCV генотипа 1b проводили терапию комбинацией препаратов даклатасвира и асунапревира в дозе 100 мг, больные с HCV 2-го и 3-го генотипов, а также с HCV генотипа 1b после трансплантации печени получали даклатасвир в сочетании с софосбувиром.

Результаты. Устойчивый вирусологический ответ в течение 24 нед после окончания лечения (УВО24) в программе раннего доступа был достигнут у 89%

Introduction. The options of antiviral therapy (AVT) in the stages of severe liver fibrosis and cirrhosis (LC) as well as in the patients with comorbidities for the long time were limited to the standard therapy by pegylated interferon (peg-IFN) in combination to ribavirin (RBV). Before official registration of interferon-free treatment modes in 2015 experience of the application was limited to clinical trials or treatment within early approach programs.

Aim of investigation. To analyze the efficacy of PTV for chronic hepatitis C within the named patient program of expanded access to daclatasvir.

Material and methods. Approval of Ministry of Healthcare of the Russian Federation to import of drugs was received for the treatment of 101 HCV-infected patients with compensated LC, who, been untreated had an urgent need for effective therapy, with estimated life expectancy less than 12 months, in 12 centers of the Russian Federation. The patients with 1b HCV genotype received treatment by combination of daclatasvir and asunaprevir 100 mg, patients with 2 and 3 HCV genotypes, and those with 1b HCV genotype after the liver transplantation received daclatasvir to sofosbuvir combination.

Results. Sustained virologic response for 24 wks (SVR24) in early approach program was 89% (83 of 93) of patients with severe liver disease who urgently needed effective treatment with estimated life expectancy of less than 12 months if been untreated. In group of the patients receiving treatment mode of daclatasvir

(83 из 93) пациентов с выраженным заболеванием печени, которым неотложно потребовалось эффективное лечение и ожидаемая продолжительность жизни которых без лечения менее 12 мес. В группе пациентов, получавших терапию по схеме даклтасвир + асунапревир частота достижения УВО24 составила 90%. Среди 93 пациентов, которым был проведен полный курс лечения, выраженных нежелательных явлений не зафиксировано. Во время лечения наблюдались нечастые неспецифические нежелательные явления, такие как головная боль и усталость. Значимого повышения активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, уровня билирубина не выявлено.

Выводы. Применение даклтасвира в сочетании с асунапревиром или софосбувиром продемонстрировало высокую эффективность, в том числе при лечении больных, у которых наблюдались неблагоприятные прогностические признаки.

Ключевые слова: HCV, хронический гепатит С, противовирусная терапия, даклтасвир, индивидуальный доступ.

+ asunaprevir the frequency of SVR24 achievement was 90%. Of 93 patients who underwent complete treatment course no severe adverse effects were registered. During treatment infrequent nonspecific adverse events, such as a headache and fatigue were observed. No significant elevation of alanine transaminase and aspartate aminotransferase activity, or bilirubin level were detected.

Conclusions. Daclatasvir combination to asunaprevir or sofosbuvir demonstrated high efficacy, including that at treatment of patients with poor prognostic signs.

Key words: HCV, chronic hepatitis C, antiviral therapy, daclatasvir, expanded access.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Гейвандова Н.И., Зубкин М.Л., Кижло С.Н., Кузнецова А.В., Латышева И.Б., Мамонова Н.А., Морозов В.Г., Сагалова О.И., Эсауленко Е.В., Люсина Е.О. Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклтасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):52-62
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62

For citation: Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., Geyvandova N.I., Zubkin M.L., Kizhlo S.N., Kuznetsova A.V., Latysheva I.B., Mamonova N.A., Morozov V.G., Sagalova O. I., Esaulenko Ye.V., Lyusina Ye.O. The modern options of chronic hepatitis C antiviral therapy with daclatasvir: results of named patient program. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):52-62
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-52-62

Хронический гепатит С (ХГС) относится к основным причинам развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы при отсутствии своевременного лечения. Достижение *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) ассоциировано со значимым снижением смертности пациентов с HCV-инфекцией [1]. В то же время возможности *противовирусной терапии* (ПВТ) на стадии выраженного фиброза и ЦП, а также при наличии ряда сопутствующих заболеваний долгое время были ограничены, так как стандартом терапии являлся *пегилированный интерферон* (пег-ИФН) в сочетании с *рибавирином* (РБВ). Помимо выраженных нежелательных явлений (повышение температуры тела, астенический синдром, депрессия, уменьшение количества тромбоцитов и лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина и т.д.) и наличия противопоказаний (аутоиммунные заболевания, детский возраст, сопутствующая иммуносупрессивная терапия), ПВТ с применением пег-ИФН характеризовалась низкой частотой достижения УВО.

Существенный прорыв в лечении больных ХГС произошел в связи с разработкой и внедре-

нием в клиническую практику *прямых противовирусных агентов* (*direct antiviral agents* — DAA). И если первые препараты этого класса (ингибиторы протеазы) применяли в дополнение к схемам с пег-ИФН, то с 2014 г. появилась возможность использовать полностью безинтерфероновые схемы лечения. Благодаря разработке новых препаратов стало возможно проводить ПТВ практически всем пациентам с ХГС, значительно уменьшилось количество нежелательных явлений, а следовательно, улучшилась переносимость терапии и, что наиболее значимо, существенно увеличилась частота достижения УВО. Однако от момента разработки лекарственного препарата до его регистрации и внедрения в клиническую практику требуется длительный промежуток времени.

В Российской Федерации первые безинтерфероновые схемы были зарегистрированы в 2015 г. До этого времени опыт использования таких схем ограничивался клиническими исследованиями. При этом для лечения пациентов с ХГС и ЦП с наличием осложнений, выраженной портальной гипертензией и/или сопутствующими тяжелыми заболеваниями, а также пациентов, получающих

иммуносупрессивную терапию, пациентов после трансплантации органов, пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе до 2015 г. существовали крайне ограниченные терапевтические возможности.

В числе первых безинтерфероновых схем, зарегистрированных в РФ, была схема с применением ингибитора белка NS5A даклатавира в сочетании с ингибитором протеазы NS3A нового поколения асунапревиром. До официальной регистрации любого лекарственного препарата на территории страны его использование ограничено применением в клинических исследованиях или в рамках программ раннего доступа. Существует несколько форм таких программ, одна из которых — индивидуальный доступ по жизненным показаниям. В 2014–2015 гг. пациенты были включены в программу индивидуального доступа (к даклатавиру-содержащим схемам) в 12 центрах на территории РФ. Препараты даклатавир и асунапревир предоставляла компания «Бристол-Майерс Сквипб» на безвозмездной основе. После завершения курса лечения и наблюдательного периода данные пациентов были собраны, проанализированы и представлены в данной публикации.

Пациенты и методы

Пациенты

В период действия программы раннего доступа были одобрены и получены разрешения Минздрава России на лечение 101 пациента в 12 центрах на территории РФ. Для включения в программу пациенты должны были соответствовать следующим критериям: пациенты с HCV-инфекцией и компенсированным ЦП, у которых есть неотложная потребность в эффективном лечении и ожидаемая продолжительность жизни которых без лечения составляет менее 12 мес. Неотложную потребность в эффективном лечении и ожидаемую продолжительность жизни менее 12 мес определяли как быстрое прогрессирование заболевания без признаков декомпенсации в следующих популяциях пациентов: 1) пациенты с внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции, включая следующие (но не только): смешанная криоглобулинемия, иммунокомплексный васкулит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия; 2) пациенты с другими, не связанными с HCV состояниями, такими, например, как подготовка к трансплантации почки, злокачественные новообразования, иммунодефицитные состояния, при которых клиренс HCV из крови окажет благоприятное влияние на прогнозируемую продолжительность жизни; 3) пациенты с хронической HCV-инфекцией, перенесшие трансплантацию солидного органа (печень, легкие, почка).

При отсутствии сопоставимых или хоть сколь-нибудь удовлетворительных для пациента терапевтических альтернатив, и/или если доступные на данный момент терапевтические возможности исчерпаны, т.е. пациенту не может быть назначена терапия с использованием схем, включающих пег-ИФН + РБВ, или отмечается непереносимость данных схем терапии, а также если пациент не соответствует необходимым критериям для участия в клинических исследованиях, или в месте проживания пациента/стране в настоящее время не проводят клинические исследования по лечению HCV-инфекции.

До начала терапии все пациенты подписали информированное согласие на участие в программе индивидуального доступа, а также им было предложено дать согласие на последующую обработку персональных данных. Для получения и ввоза незарегистрированных препаратов для каждого пациента было получено одобрение Минздрава России. Проведение данного ретроспективного анализа результатов лечения когорты пациентов в рамках программы индивидуального доступа к незарегистрированным в РФ препаратам было одобрено этическим комитетом каждого центра и соответствует Хельсинкской декларации.

Схемы лечения

Пациентам с HCV генотипа 1b проводили терапию комбинацией препаратов даклатавир (60 мг один раз в сутки) и асунапревир (по 100 мг 2 раза в сутки) в течение 24 нед. Пациенты с HCV 2-го и 3-го генотипов, а также с HCV генотипа 1b после трансплантации печени получали даклатавир (60 мг один раз в сутки) в сочетании с софосбувиром (400 мг один раз в сутки) в течение 24 нед. В рамках программы индивидуального доступа по усмотрению лечащего врача решалось уменьшить длительность курса терапии даклатавиром и софосбувиром до 12 нед, а также решение о добавлении РБВ к этой схеме лечащий врач принимал в каждом случае индивидуально.

Оценка результатов лечения

Все пациенты проходили стандартное обследование до начала терапии (оценка критериев соответствия), в 1-й день ее проведения, через 4, 8, 12 и 24 нед от начала терапии, а также через 12 и 24 нед после ее окончания.

До начала терапии оценивали общий и медицинский анамнез (включая предшествовавшую ПБТ), сопутствующую терапию, проводили объективный осмотр больных, выполняли инструментальные исследования: ультразвуковое исследование брюшной полости (исключение асцита, новообразований на момент начала терапии), эндоскопическую гастродуоденоскопию для оценки состояния слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта и степени выраженности

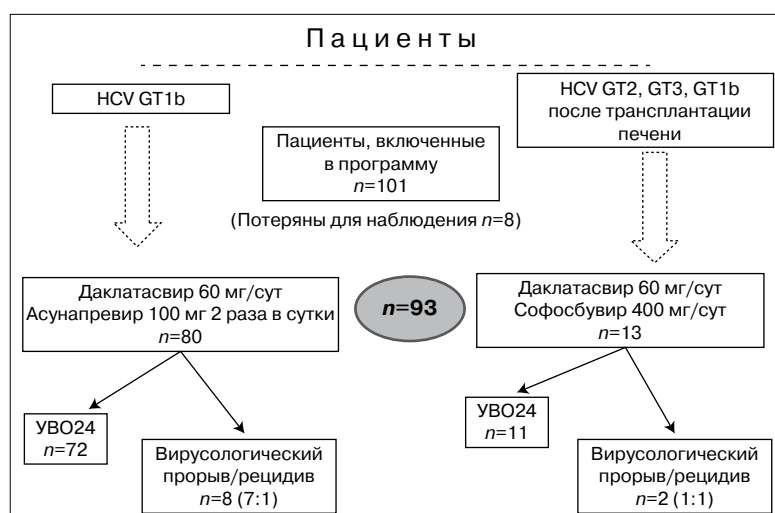


Рис. 1. Генетические показатели при включении пациентов в лечебные группы и клинические исходы лечения

Fig. 1. HCV genetic features at inclusion of the patients to study groups and treatment outcomes

портальной гипертензии (наличие и степень *варикозного расширения вен пищевода* — ВРВП). Из лабораторных параметров проводили оценку клинического и биохимического (*аланинаминотрансфераза* — АлАТ, *аспартатаминотрансфераза* — АсАТ, билирубин общий и прямой, креатинин, альбумин) анализов крови, коагулограммы, количественную *полимеразную цепную реакцию* (ПЦР) HCV РНК. Всем пациентам детородного возраста проводили тест на беременность. Кроме того, состояние пациента оценивали по шкалам MELD и Child–Pugh.

Во время последующих визитов проводили осмотр пациентов, сбор жалоб и сведений о наличии нежелательных явлений, динамическую оценку лабораторных показателей. Кроме того, отдельно регистрировали значительные нежелательные явления, такие как госпитализация, ухудшение состояния на фоне лечения (декомпенсация, развитие гепатоцеллюлярной карциномы) или смерть пациента. ПЦР HCV РНК проводили на 2-й, 4-й и 12-й или 24-й (конец терапии) неделе терапии, однако не было предусмотрено критериев прекращения лечения, основанных на ВО. Эффективность лечения оценивали по УВО12 и УВО24, определяемому как отрицательный результат ПЦР HCV РНК, выполненной ультразвуковым методом.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистической программы пакета «SPSS», Ver. 21.0. Результаты обработки данных представлены в виде медианы и *интерквартильного размаха* (ИКР) с приведением значений минимума и максимума в случае необходимости. При сравнении двух независимых выборок

с порядковыми данными применяли U-критерий Манна–Уитни, сравнение номинальных признаков было проведено с использованием критерия хи-квадрат. За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристики пациентов до начала терапии

ПВТ в рамках программы индивидуального доступа была одобрена клинической врачебной комиссией центров, Минздравом России было выдано разрешение на ввоз препаратов для 101 пациента в 12 центрах на территории РФ (рис. 1).

Полный курс лечения закончили 93 пациента, данные еще 8 пациентов были не доступны к моменту проведения анализа. За время лечения и последующего наблюдения не зафиксировано значительных нежелательных явлений, в том числе летальных исходов, а также нежелательных явлений, которые послужили бы причиной прекращения ПВТ. Более половины пациентов ($n=53$, или 52% от всей популяции) ранее получали ПВТ, в том числе у 4 был опыт лечения прямыми противовирусными агентами. У большей части этих пациентов зафиксирован «нулевой» ответ на предыдущий курс терапии ($n=23$, или 42,5% от популяции пациентов, ранее не ответивших на лечение), у 33,9% ($n=18$) возник рецидив, в то время как у 9 (16,9% от ранее не ответивших на лечение) пациентов предыдущий курс терапии был прерван в связи с развитием нежелательных явлений (депрессия, выраженная цитопения и т.д.).

Среди пациентов, получавших лечение в данной программе, у 91% ($n=92$) был ЦП класса А по Child–Pugh. Наиболее частой причиной включения пациентов с ЦП в программу раннего доступа явилось прогрессирование портальной гипертензии (ВРВП, кровотечение из них в анамнезе, а также тромбоцитопения). В двух центрах терапия была назначена 5 пациентам с ко-инфекцией ВИЧ (один пациент был ко-инфицирован ВИЧ, HVC и HVB). У 6 пациентов в анамнезе имела трансплантация солидного органа. Основные характеристики пациентов до начала лечения представлены в табл. 1.

Эффективность лечения

В целом УВО24 в программе раннего доступа был достигнут у 89% (83 из 93) пациентов с выраженным заболеванием печени, у которых имела неотложная потребность в эффективном лечении и ожидаемая продолжительность

Таблица 1

Характеристики пациентов до начала противовирусной терапии

Основные характеристики	Число больных		
	всего (n=101)	DCV+ASV (n=87)	DCV+SOF (n=14)
Возраст, годы	51 (43–58)	51 (42–58)	52 (43–57)
Возраст более 65 лет, абс. число (%)	11 (10,8)	11 (12,6)	0
Мужской пол, абс. число (%)	44 (43,5)	35 (40,2)	9 (64,2)
ПВТ в анамнезе, абс. число (%):			
пег-ИФН+РБВ	49 (48)	43 (49,5)	7 (50)
ДАА	4 (3,9)	2 (2,3)	2 (14,2)
более 2 курсов	10 (9,9)	8 (9)	2 (14,2)
Причина неэффективности предшествовавшей ПВТ, абс. число (% от общей популяции):			
рецидив	18 (17,8)	15 (17,2)	3 (21,4)
«нулевой» ответ	23 (22,7)	17 (19,5)	6 (42,8)
вирусологический прорыв	4(3,9)	4 (4,5)	0
нежелательные явления	9 (8,9)	7 (8)	2 (14,2)
не получали ПВТ	48 (47)	43 (49,5)	5 (35,7)
F4, абс. число (%)	92 (91)	81 (93)	11 (78,5)
ВРВП, абс. число (%):			
да	71 (70)	66 (75)	5(35,7)
2–3-й степени	41 (40,5)	35 (40,2)	6 (42,8)
ВИЧ-инфекция, абс. число (%)	5 (4,9%)	5 (5,7%)	0
Генотип HCV:			
1b	90	87	3
2-й	1	N/A	1
3-й	10	N/A	10
Вирусная нагрузка, МЕ/мл	3,9×10 ⁵ (1,1×10 ⁵ – 1,5×10 ⁶)	4,5×10 ⁵ (1,4×10 ⁵ – 1,4×10 ⁶)	2,4×10 ⁵ (4,3×10 ⁴ – 3,5×10 ⁶)
Вирусная нагрузка >800000 МЕ/мл, абс. число (%)	32 (31)	27 (31)	5 (35)
Сопутствующие заболевания			
Онкологическое заболевание в анамнезе, абс. число (%)	5 (4,9)	5 (5,7)	0
Трансплантация в анамнезе, абс. число (%):			
печень	3 (2,9)	0	3 (21,4)
легкие	2 (1,9)	2 (2,3)	0
почки	1 (0,99)	1 (1,2)	0
Сахарный диабет (1-го и 2-го типа), абс. число (%)	24 (23,7)	21 (24)	3 (21,4)
Заболевания щитовидной железы, абс. число (%)	5 (4,9)	5 (5,7)	0
Криоглобулинемия, абс. число (%)	23 (22,7)	19 (21,8)	5 (35)
Аутоиммунные заболевания, абс. число (%)	7 (6,9)	7 (8)	
Заболевания почек, абс. число (%)	11 (10,8)	8 (9)	3 (21,4)
Диализ, абс. число (%)	3 (2,9)	3 (3,4)	0
Анемия, абс. число (%)	26 (25,7)	22 (25,2)	4 (28,5)

Окончание табл. 1 на с. 58

Окончание табл. 1

Лабораторные показатели			
АлАТ, ед/л	88 (55–120)	88 (53–123)	61 (59–109)
АсАТ, ед/л	79 (54–124)	79 (53–123)	76 (53–95)
Билирубин, мкмоль/л	18 (13–24,3)	18 (12–24)	18,2 (14–27)
Альбумин, г/л	38 (34–42)	28 (24–42)	38 (33–40)
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	86 (60,8–122)	86 (61–122)	78 (54–115)
Креатинин, мкмоль/л	77 (62,4–97,5)	77 (64–98)	62 (53–80)
МНО	1,06 (1–1,2)	1,09 (1–1,2)	1 (1–1,08)
Эластичность печени, кПа	21,8 (17,4–31)	23 (17–31,4)	20 (15,9–23,9)
Гемоглобин, г/л	129 (117–146)	129 (117–147)	129 (110–141)

*Данные представлены в виде медианы и ИКР.

Условные обозначения. DCV — даклтасвир, ASV — асунапревир, SOF — софосбувир, МНО — международное нормализованное отношение. N/A — не применимо

жизни без лечения составляла менее 12 мес (табл. 2).

В группе пациентов, получавших терапию по схеме даклтасвир + асунапревир, частота достижения УВО24 составила 90%. Среди пациентов, не достигших УВО24, у 7 отмечен вирусологический прорыв в период с 8-й по 20-ю неделю терапии, у одного пациента — рецидив через 12 нед после окончания терапии. Независимо от динамики вирусной нагрузки за время лечения не было выявлено пациентов с «нулевым» ответом на терапию. Частота достижения УВО24 в группе даклтасвир + софосбувир составила 85%. Зафиксированы один случай вирусологического прорыва (на 20-й неделе лечения) и один рецидив (через 4 нед после окончания терапии).

В связи с тем что схему лечения выбирали в зависимости от генотипа HCV, сравнительный анализ эффективности схем лечения не проводили.

Всего 10 пациентов в обеих группах не достигли УВО, у 4 достоверно подтверждено наличие мутации Y93H, связанной с резистентностью в гене NS5A. У всех этих пациентов был ЦП с синдромом портальной гипертензии: ВРВП и выраженная тромбоцитопения (среднее количество тромбоцитов 69×10^9 /л) у 7 из 10, кроме того у 8 пациентов в анамнезе был «нулевой» ответ на двойную ПВТ с применением ИФН и РБВ.

Динамика вирусной нагрузки

Всем пациентам проводили количественную ПЦР HCV РНК до начала лечения, а также на 4-й, 12-й, 24-й неделе терапии, через 12 и 24 нед после ее окончания. До начала терапии средний уровень вирусной нагрузки составил $3,9 \times 10^5$ МЕ/мл (у 30% пациентов более 8×10^5 МЕ/мл). При этом критерии прекращения терапии в зависимости от ВО не использовали. Через 4 нед ПВТ РНК HCV определялась лишь у 21% ($n=20$) пациентов, а через 12 нед — только у 4. Важно отметить, что исходный уровень

вирусной нагрузки и ВО на 4-й и 12-й неделе лечения не ассоциировались с вероятностью достижения УВО.

Противовирусная терапия в особых группах пациентов

В программе индивидуального доступа к даклтасвиру приняли участие 6 пациентов после трансплантации солидного органа: 2 пациента после трансплантации легких, 3 пациента после трансплантации печени и 1 пациент после трансплантации почки. Для пациентов, получавших иммуносупрессивную и антиретровирусную терапию, схему ПВТ выбирали в зависимости от профиля лекарственных взаимодействий. Поскольку трансплантация печени являлась критерием исключения для назначения асунапревира в рамках данной программы, все 3 пациента получали терапию по схеме даклтасвир + софосбувир 24 нед. Пациенты после трансплантации легких и почки были инфицированы HCV генотипа 1b, и им была назначена стандартная схема даклтасвир + асунапревир 24 нед. Концентрацию иммунодепрессантов в крови пациентов оценивали каждые 2 нед с учетом межлекарственного взаимодействия, модификация дозы такролимуса потребовалась 3 пациентам. Пациенту после трансплантации почки была назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 2 мг/сут, коррекция которой во время лечения не потребовалась.

Все пациенты, перенесшие трансплантацию солидного органа, достигли УВО24. У этих пациентов, а также у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ не было зарегистрировано значительных нежелательных явлений. Все 5 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и HCV генотипа 1b, включенных в программу и получавших комбинацию даклтасвира и асунапревира, достигли УВО12 и УВО24. Двум пациентам за 3 мес до начала ПВТ была изменена схема антиретровирусной терапии — назначены ралтегравир в сочетании

Таблица 2

Частота достижения УВО24 в зависимости от исходных характеристик пациентов, абс. число (%)

Основные характеристики	Число больных (n=93)	
	DCV+ASV (n=80)	DCV+SOF (n=13)
УВО24	72/80 (90)	11/13 (85)
ПВТ в анамнезе:		
нет	37/39 (95)	3/4 (75)
да	35/41 (85)	8/9 (89)
пег-ИФН+РБВ	33/39 (85)	6/7 (86)
ДАА	2/2 (100)	2/2 (100)
более 2 курсов	7/7 (100)	2/2 (100)
Причина неэффективности предшествующей ПВТ:		
рецидив	14/15 (93)	3/3 (100)
«нулевой» ответ	12/15 (80)	6/6 (100)
вирусологический прорыв	2/2 (100)	N/A
нежелательные явления	7/7 (100)	1/2 (50)
F4	67/75 (89)	9/11 (82)
ВРВП	54/60 (90)	7/9 (78)
ВРВП 2–3-й степени	30/33 (91)	4/6 (67)
ВИЧ-инфекция	5/5 (100)	N/A
Негативные прогностические факторы		
Вирусная нагрузка более 800000 МЕ/мл	24/27 (89)	2/4 (50)
Возраст более 65 лет	9/11 (82)	N/A
Мужской пол	30/34 (88)	7/9 (78)
Тромбоциты <80×10 ⁹ /л	33/34 (97)	5/7 (71)
Сопутствующие заболевания		
Онкологическое заболевание в анамнезе	4/4 (100)	N/A
Трансплантация в анамнезе:		
печень	N/A	3/3 (100)
легкие	2/2 (100)	N/A
почки	1/1 (100)	N/A
Сахарный диабет (1-го и 2-го типа)	19/24 (79)	3/3 (100)
Заболевания щитовидной железы	4/5 (80)	N/A
Криоглобулинемия	17/19 (89)	4/4 (100)
Аутоиммунные заболевания	5/7 (71)	N/A
Заболевания почек	6/7 (86)	1/1 (100)
Диализ	3/3 (100)	N/A
Анемия	21/22 (95)	4/4 (100)

с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ), для того чтобы избежать лекарственного взаимодействия с бустированным лопинавиром, который пациенты получали ранее.

Безопасность и переносимость терапии

Терапию даклатасвиром и асунапревиром, а также даклатасвиром и софосбувиром пациенты переносили хорошо. Среди 93 пациентов,

которым был проведен полный курс лечения, не зафиксировано значительных нежелательных явлений. Данные 8 пациентов были не доступны для статистической обработки из-за невозможности последующего наблюдения или утраты связи с пациентом. Во время лечения иногда наблюдались неспецифические нежелательные явления, такие как головная боль и усталость. Значимого повышения активности АлАТ и АсАТ, уровня билирубина не отмечено.

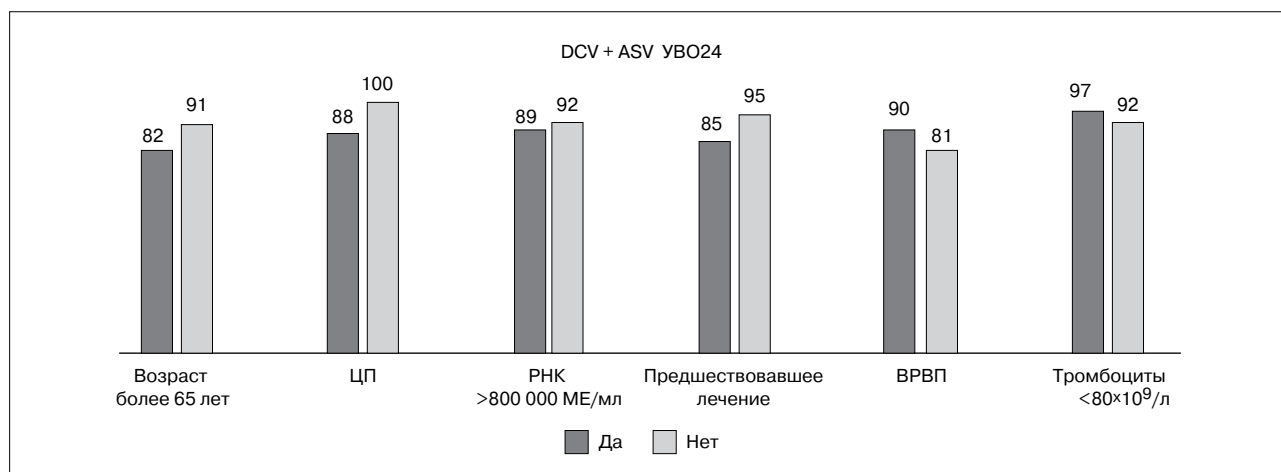


Рис. 2. Эффективность (в процентах) комбинации даклатасвир + асунапревир в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических признаков

Fig. 2. Efficacy (percentage) daclatasvir + asunaprevir combination according to the presence of poor prognostic signs

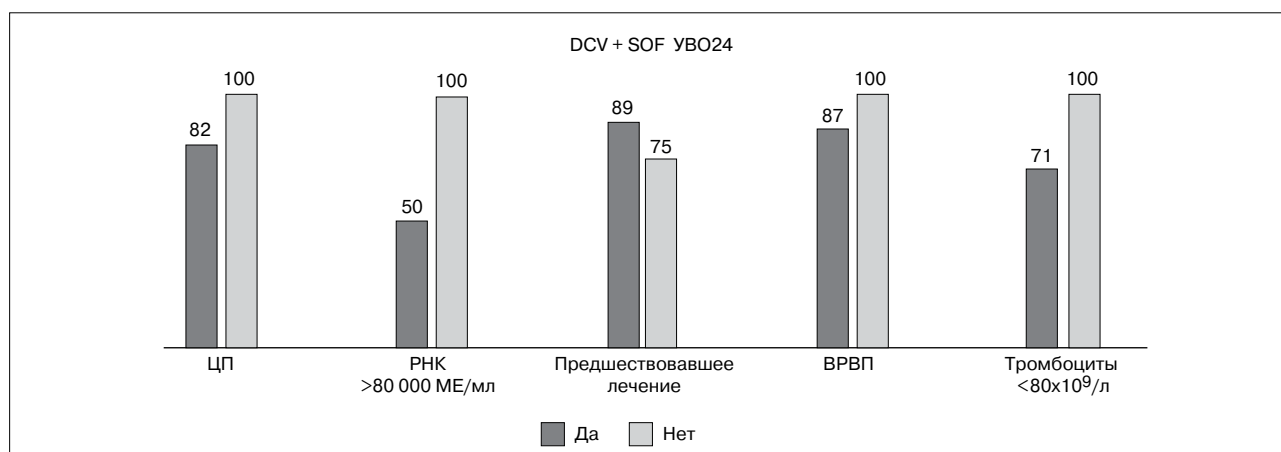


Рис. 3. Эффективность (в процентах) комбинации даклатасвир + софосбувир в зависимости от наличия неблагоприятных прогностических признаков

Fig. 3. Efficacy (percentage) of daclatasvir + sofosbuvir combination according to the presence of poor prognostic signs

Обсуждение результатов исследования

Полученные нами данные демонстрируют высокую эффективность и переносимость схем лечения ХГС, содержащих даклатасвир и асунапревир или даклатасвир и софосбувир, в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации у пациентов с высоким риском смерти в течение 12 мес, у которых не было других возможностей для лечения.

Несмотря на то что пациенты, которые были включены в программу раннего доступа, имели большой спектр сопутствующих заболеваний, различный анамнез предшествовавшего лечения ХГС, ко-инфекцию ВИЧ, перенесли трансплантацию солидных органов, ни одна из исходных характеристик не оказала значимого влияния на эффективность проводимой терапии.

Эффективность лечения пациентов в целом соответствует результатам, полученным в рандомизированных клинических исследованиях третьей фазы [2], или даже превышает их, несмотря на более выраженное поражение печени и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые, как правило, являются критерием исключения из регистрационных клинических исследований.

В недавно опубликованном анализе схожей программы раннего доступа, проведенной в Турции [3], продемонстрирован аналогичный уровень достижения УВО при использовании схемы, включающей даклатасвир и асунапревир. В целом, за исключением пациентов с ко-инфекцией и перенесших трансплантацию легких и почки, популяции были схожи, с примерно равным числом пациентов, имеющих тяжелые сопутствующие заболевания.

Частота достижения УВО24 у пациентов с HVC 3-го генотипа, получавших даклатасвир и софосбувир в сочетании с РБВ или без него в течение 12–24 нед, была сопоставима с результатами французской программы раннего доступа [4].

В медицинской литературе мы не нашли упоминаний об опыте лечения пациентов с ХГС после трансплантации с использованием схемы, включающей даклатасвир и асунапревир. В данной программе 2 пациента после трансплантации легких получали даклатасвир и асунапревир в течение 24 нед.

Опыт применения даклатасвира и асунапревира у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и HVC представлен только одним сообщением о лечении 3 пациентов в Японии [5]. В программе раннего доступа в РФ приняло участие 5 пациентов с ко-инфекцией, причем у одного из них, помимо ВИЧ-инфекции, был хронический гепатит В (пациент получает энтекавир, ДНК HVB не определялась в течение последних 4 лет). Двое из 5 пациентов мужчины, у 4 из 5 диагностирован ЦП, подтвержденный результатами неинвазивных исследований.

Все пациенты ранее имели неудачный опыт ПБТ на основе пег-ИФН и на момент начала приема даклатасвира и асунапревира получали антиретровирусные препараты (ралтегравир и два НИОТ), при этом у 2 из 5 пациентов в схеме проведенной им исходно антиретровирусной терапии бустированный лопинавир был заменен на ралтегравир. Это связано с профилем межлекарственного взаимодействия даклатасвира, асунапревира и препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции. Так, допустим совместный прием даклатасвира в стандартной дозировке с рилпивиром, бустированными лопинавиром и дарунавиром, атазанавиром без ритонавира, ралтегравиром, долутегравиром, энфувиртидом, мававироком и любыми НИОТ, в то время как список антиретровирусных препаратов, которые можно принимать совместно с асунапревиром, более ограничен и включает рилпивирин, ралтегравир, долутегравир, энфувиртид, мававирик и все НИОТ. Все пациенты достигли УВО24. При этом контроль над ВИЧ-инфекцией сохранялся, отмечен один эпизод повышения уровня РНК ВИЧ до 60 копий у 2 пациентов.

На момент проведения программы определение исходного полиморфизма не было доступно в РФ, однако в одном из центров сыворотки 9 пациентов были заморожены и помещены в архив. Впоследствии, когда определение мутаций, связанных с развитием резистентности, стало доступным, был выполнен анализ сохраненных образцов. В одном случае было обнаружено наличие мутации Y93H исходно у пациентки, 1960 г. рождения, инфицированной HCV

генотипа 1b предположительно в 80-х годах при переливании крови, имевшей опыт ПБТ (пег-ИФН+рибавирин, «нулевой» ответ). На момент включения в программу у нее был компенсированный ЦП с признаками портальной гипертензии (ВРВП 1-й степени, гиперспленизм). На 24-й неделе лечения даклатасвиром и асунапревиром зарегистрирован вирусологический прорыв. Пациентка была повторно включена в программу с режимом терапии, включавшем даклатасвир, софосбувир и рибавирин, в течение 24 нед. Уже на 4-й нед лечения уровень РНК HCV был менее 15 МЕ/мл, сохранялся на неопределяемом уровне в течение всего курса лечения, пациентка достигла УВО24. По нашим данным, это единственный опубликованный случай успешного повторного лечения пациентов, у которых проведенная ранее ПБТ в режиме даклатасвира и асунапревира не дала эффекта, комбинацией даклатасвира, софосбувира и рибавирина [6].

Среди пациентов, получавших терапию по схеме даклатасвир + софосбувир, у одного пациента был зарегистрирован рецидив через 4 нед после окончания терапии. Пациент — мужчина, 61 года, инфицированный HCV 3-го генотипа, с ЦП и выраженной портальной гипертензией (ВРВП 3-й степени, тромбоцитопения) и сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа без предыдущего опыта ПБТ, в рамках программы индивидуального доступа получал терапию даклатасвира + софосбувира без рибавирина в течение 12 нед. Согласно данным клинических исследований [7] и международных рекомендаций по лечению ХГС, терапия даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина в течение 12 нед не считается оптимальной для лечения пациентов с ЦП и HCV 3-го генотипа (согласно инструкции по медицинскому применению даклатасвира для лечения пациентов с ЦП классов А и В по Child–Pugh рекомендуется 12-недельный курс терапии комбинацией даклатасвира, софосбувира и рибавирина, а для пациентов с ЦП класса С по Child–Pugh — 24-недельный курс).

Заключение

Программа индивидуального доступа к даклатасвирсодержащим схемам противовирусной терапии продемонстрировала высокую эффективность в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, у наиболее «трудных» пациентов: с ЦП, после трансплантации солидного органа, ко-инфицированных ВИЧ, а также пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Отмечена высокая эффективность даклатасвира в сочетании с асунапревиром или софосбувиром, в том числе у больных с неблагоприятными прогностическими признаками (рис. 2, 3). К преимуществам схемы даклатасвир (60 мг один раз

в сутки) в сочетании с асунапревиром (по 100 мг 2 раза в сутки) можно отнести фиксированную длительность (24 нед) во всех группах пациентов,

отсутствие выраженных нежелательных явлений во время лечения, а также невысокую стоимость курса терапии.

Конфликт интересов. Программа раннего доступа проведена при поддержке компании «Бристол-Майерс Сквибб».

Conflict of interest. Named patient program was carried out with support of Bristol-Myers Squibb company.

Список литературы/References

1. Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., Dufour J.F., Lammert F. et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
2. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., Marcellin P., Gordon S.C., Peng C.Y., Chang T.T., Everson G.T., Heo J., Gerken G., Yoffe B., Townner W.J., Bourliere M., Metivier S., Chu C.J., Sievert W., Bronowicki J.P., Thabut D., Lee Y.J., Kao J.H., McPhee F., Kopit J., Mendez P., Linaberry M., Hughes E., Noviello S. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. *Lancet* 2014;384(9954):1597-605. doi:10.1016/S0140-6736(14)61059-X.
3. Köklü S., Köksal I., Akarca U.S., Balkan A., Güner R., Demirezen A., Sahin M., Akhan S., Ozaras R., Idilman R. Daclatasvir plus asunaprevir dual therapy for chronic HCV genotype 1b infection: results of Turkish early access program. *Ann Hepatol* 2017 Jan-Feb;16(1):71-6. doi: 10.5604/16652681.1226817.
4. Hézode C., Lebray P., De Ledinghen V., Zoulim F., Di Martino V., Boyer N., Larrey D., Botta-Fridlund D., Silvain C., Fontaine H., D'Alteroche L., Leroy V., Bourliere M., Hubert-Fouchard I., Guyader D., Rosa I., Nguyen-Khac E., Fedchuk L., Akremi R., Bennai Y., Filipovics A., Zhao Y., Bronowicki J.P. Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. *Liver Int* 2017 Feb 8. doi: 10.1111/liv.13383.
5. Hirashima N., Iwase H., Shimada M., Ryuge N., Imamura J., Ikeda H., Tanaka Y., Matsumoto N., Okuse C., Itoh F., Yokomaku Y., Watanabe T. Successful treatment of three patients with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus genotype 1b co-infection by daclatasvir plus asunaprevir. *Clin J Gastroenterol* 2017;10(1):41-6. doi: 10.1007/s12328-016-0693-0.
6. Iio E., Shimada N., Takaguchi K., Senoh T., Eguchi Y., Atsukawa M., Tsubota A., Abe H., Kato K., Kusakabe A., Miyaki T., Matsuura K., Matsunami K., Shinkai N., Fujiwara K., Nojiri S., Tanaka Y. Clinical Evaluation of Sofosbuvir/Ledipasvir in Chronic Hepatitis C Genotype 1 with and without Prior Daclatasvir/Asunaprevir Therapy. *Hepatol Res* 2017 Mar 22. doi: 10.1111/hepr.12898.
7. Nelson D.R., Cooper J.N., Lalezari J.P., Lawitz E., Pockros P.J., Gitlin N., Freilich B.F., Younes Z.H., Harlan W., Ghalib R., Oguchi G., Thuluvath P.J., Ortiz-Lasanta G., Rabinovitz M., Bernstein D., Bennett M., Hawkins T., Ravendhran N., Sheikh A.M., Varunok P., Kowdley K.V., Hemmick D., McPhee F., Rana K., Hughes E.A. ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61(4):1127-35. doi: 10.1002/hep.27726.

Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике

М.Ч. Семенистая¹, Фан Цзяньгао², О.В. Величенко³,
Е.А. Кузнецова¹, Ч.С. Павлов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Институт рака печени Университета Фудань, г. Шанхай, Китайская Народная Республика

³Компания «BSC BIOSCIENCE», г. Москва, Российская Федерация

Non-alcoholic fatty liver disease: comparative assessment of diagnostic and treatment approaches in the Russian Federation and People's Republic of China

M.Ch. Semenistaya¹, Jian-Gao Fan², O.B. Velichenko³, Ye.A. Kuznetsova¹, Ch.S. Pavlov¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² Liver Cancer Institute, Fudan University, Shanghai

³ GMP Bioscience, Moscow, Russia

Кузнецова Екатерина Алевтиновна — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: fraokat@gmail.com; 119991, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Kuznetsova Yekaterina A. — 5th-year student, medical faculty, Sechenov University. Contact information: fraokat@gmail.com; 119991, Pogodinskaya St., 1, bld. 1

Фан Цзяньгао — доктор медицинских наук, профессор, директор отдела гастроэнтерологии, клиника Синьхуа, Шанхайский (Цзяотун) медицинский университет, президент Шанхайского общества по изучению заболеваний печени. Контактная информация: fanjiangao@gmail.com; Шанхай, 200092, КНР.

Jian-Gao Fan — MD., PhD., Professor of Internal Medicine; Director, Department of Gastroenterology, Xinhua Hospital Shanghai Jiaotong University School of Medicine; President, Shanghai Medical Association for the Study of Liver Diseases. Contact information: fanjiangao@gmail.com; Shanghai 200092, P.R. China

Велитченко Ольга Владимировна — медицинский советник компании «Bio Science»

Velitchenko Olga V. — medical adviser, Bio Science company

Семенистая Марианна Чавдаровна — клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Semenistaia Marianna Ch. — resident, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующий НИО инновационной терапии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Pavlov Chavdar S. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics medical faculty, Sechenov University, head of Scientific Research Department of the innovation therapy, Sechenov University

Поступила: 25.08.2017 / Received: 25.08.2017

Цель обзора. Представить сравнительную оценку подходов к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в Российской Федерации и Китайской Народной Республике.

Основные положения. НАЖБП лидирует среди других нозологических форм хронических болезней печени в странах различных регионов мира, в настоящее время ее рассматривают как одну из основных причин развития криптогенного цирроза. Патогенез НАЖБП тесно коррелирует как с поражением печени, так и с патологией сердечно-сосудистой системы, что оказывает выраженное влияние на выбор подходов к терапии и жизненный прогноз пациентов.

Согласно международным клиническим рекомендациям, эластометрию и сыровоточные тесты нужно использовать в качестве скрининг-методов диагностики с целью исключения тяжелого фиброза ($F > 2$). Биопсию печени производят при несоответствии результатов эластометрии и теста на наличие сыровоточных маркеров фиброза.

Лечение больных с НАЖБП предусматривает комплексный подход, начиная с коррекции питания и физической активности до лекарственной терапии. Лекарственная терапия рекомендуется пациентам при выявлении признаков прогрессирования неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (мостовидный фиброз $\geq F2$ и цирроз), а также на более ранних стадиях НАСГ при наличии двух и более факторов риска прогрессирования фиброза (возраст более 50 лет, сахарный диабет, метаболический синдром, повышение активности аланинаминотрансферазы). Бициклोल — препарат, разработанный в Институте Материя Медика Академии медицинских наук Китая. В проведенных китайскими врачами исследованиях доказаны эффективность препарата при лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени разной этиологии, а также его противовоспалительное и антифибротическое действие. В регистрационных исследованиях, проведенных в Российской Федерации, продемонстрирована клиническая эффективность Бициклола.

Заключение. Особенности этиологии и патогенеза НАЖБ обуславливают необходимость проведения различных лечебных мероприятий — от коррекции питания и физической активности до лекарственной терапии различными фармакологическими препаратами. Результаты оценки клинической эффективности нового в России препарата Бициклोल, разработанного в КНР, свидетельствуют об уменьшении выраженности воспаления, стеатоза, фиброза и снижении показателей активности заболевания при лечении НАЖБП с использованием этого препарата.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз, стеатогепатит, диагностика, лечение, Бициклोल.

Aim of review. To present comparative assessment of diagnostic and treatment approaches at non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Russian Federation and People's Republic of China.

Summary. NAFLD is the leading disease entity among the other chronic liver diseases in the countries of various regions of the world, at the present time it is considered to be one of the main causes for cryptogenic liver cirrhosis development. The pathogenesis of NAFLD closely correlates to both hepatic and cardiovascular involvement that significantly influences both treatment choice and life prognosis.

According to the international clinical guidelines, NAFLD screening methods should include elastometry and serological tests to rule out severe liver fibrosis ($F > 2$). Liver biopsy is carried out at contradictory data of liver elastometry and serological fibrosis markers.

Treatment of NAFLD should integrate the range of measures including correction of patients diet habits and physical activity up to pharmacological treatment. Pharmacotherapy is recommended in the case of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) progression (bridging fibrosis $\geq F2$ and cirrhosis), as well as the earlier stages of NASH with two and more fibrosis progression risk factors (age over 50 years, diabetes mellitus, metabolic syndrome, alanine transaminase elevation).

Bicyclol is a drug developed in Materia Medica institute of Academy of medical sciences of China. The study is carried on by Chinese physicians have demonstrated efficacy of the drug for treatment of chronic liver diseases of various etiology, along with its antiinflammatory and antifibrotic properties. The drug registration studies conducted in the Russian Federation revealed high clinical performance of Bicyclol.

Conclusion. Etiological and pathogenetic features of NAFLD require diverse therapeutic actions - from dietetic recommendations and physical activity correction of the prescription of various pharmacological agents. Results of clinical efficacy estimation of the new drug Bicyclol in the Russian market, that it was developed in the People's Republic of China demonstrate reduction of severity of inflammation, steatosis, fibrosis and decrease of NAFLD activity scores.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, steatohepatitis, diagnosis, treatment, Bicyclol.

Для цитирования: Семенистая М.Ч., Фан Цзяньгао, Величенко О.В., Кузнецова Е.А., Павлов Ч.С. Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):63-70
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-63-70

For citation: Semenistaya M.Ch., Jian-Gao Fan, Velichenko O.B., Kuznetsova Ye.A., Pavlov Ch.S. Non-alcoholic fatty liver disease: comparative assessment of diagnostic and treatment approaches in the Russian Federation and People's Republic of China. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):63-70
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-63-70

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой широкий спектр форм поражения печени, начиная от гепатоцеллюлярного стеатоза, стеатогепатита и фиброза и заканчивая *циррозом печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномой* (ГЦК).

В последние годы отмечается рост распространенности НАЖБП параллельно с увеличением частоты развития ожирения и *сахарного диабета* (СД). НАЖБП занимает лидирующее положение среди других этиологических форм хронических болезней печени в западных странах, и в настоящее время ее рассматривают как одну из основных причин развития криптогенного ЦП [1]. Распространенность НАЖБП варьирует от 20 до 30% и достигает 90% в популяции пациентов с ожирением.

НАЖБП включает два различающихся по морфологическим характеристикам и жизненному прогнозу состояния:

- неалкогольный стеатоз;

- *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ), который охватывает широкий спектр тяжелых заболеваний, таких как фиброз, ЦП и ГЦК.

В западных странах НАЖБП диагностируют у 17–46% взрослого населения. Поражение печени часто развивается при наличии *метаболического синдрома* (МС) и его компонентов, которые служат дополнительными факторами риска прогрессирования болезни. НАЖБП выявляют примерно у 7% людей с нормальной *массой тела* (МТ) (НАЖБП худых), чаще у женщин в молодом возрасте и при наличии нормальной активности печеночных ферментов [2].

Согласно результатам Российского эпидемиологического исследования DIREG 2, проведенного в 2014 г., НАЖБП диагностирована у 37,3%, НАСГ — у 24,4% представителей российской популяции. За 7 лет, прошедшие после завершения исследования DIREG 1 (2007 г.), распространенность НАЖБП увеличилась на 10,3% [3]. Распространенность НАЖБП в Китае составляет в среднем 24%, а в группах лиц с наличием факторов риска — значительно выше: у пациентов с ожирением 70–80%, у больных с СД 35%, у больных с дислипидемией 57%.

При наличии поражения печени в виде НАЖБП существует риск смерти от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Скорость развития фиброза определяет прогноз течения заболевания печени. По последним данным, примерно у 11% пациентов с НАЖБП в течение 15 лет поражение печени прогрессирует до стадии ЦП. В последующие 8 лет у 31% из них наступает декомпенсация функции печени, а примерно у 7% развивается ГЦК. Китайские исследователи из Клиники гастроэнтерологии Госпиталя Renji при медицинском факультете университета в городе Шанхай наблюдали за 132 пациентами

с НАЖБП в течение 18 лет. Среди пациентов с фиброзом в начальной стадии (F0–1) прогрессирование заболевания до стадии фиброза F3 диагностировано у 24,7%, до ЦП (F4) — у 3,4% [2].

Патогенез НАЖБП тесно связан с *инсулинорезистентностью* (ИР) в печени, мышечной и жировой ткани, а также с МС. При наличии любых 3 признаков, ассоциированных с ИР: увеличение уровня глюкозы натощак или СД 2-го типа, гипертриглицеридемия, уменьшение содержания *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП), увеличение окружности талии и высокое артериальное давление, существенно повышается риск развития НАЖБП. Особую группу риска развития фиброза и прогрессирования поражения печени составляют пациенты с НАСГ и наличием одного из следующих признаков: возраст более 50 лет, СД 2-го типа, МС, *артериальная гипертензия* (АГ) или длительное повышение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) [2].

Сердечно-сосудистые заболевания часто сочетаются с НАЖБП. При наличии НАСГ повышается риск прогрессирования заболеваний и развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Пациенты с НАСГ и фиброзом, у которых имеется АГ, должны находиться под наблюдением кардиолога из-за высокого риска прогрессирования поражения сердца и сосудов [2].

В эпидемиологических исследованиях для диагностики НАЖБП широко используют *ультразвуковое исследование* (УЗИ), так как оно позволяет выявить стеатоз печени. В то же время необходимо учитывать, что УЗИ имеет ограниченную чувствительность в обнаружении стеатоза (менее 20%), особенно у лиц с высоким *индексом МТ* (ИМТ >40 кг/м²). Оценка степени выраженности стеатоза печени часто зависит от опыта врача, проводящего исследование, а большинство экспертов склоняются к мнению, что УЗИ позволяет диагностировать умеренно выраженный и тяжелый стеатоз печени [2].

Компьютерная томография (КТ) — высокоточный метод диагностики умеренно выраженного и тяжелого стеатоза, но из-за высокой стоимости исследования не нашел широкого применения в клинической практике.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) характеризуется высокой чувствительностью в диагностике НАЖБП. МРТ позволяет проводить количественную диагностику стеатоза от 0,5% объема ткани печени и более, а также оценивать воспаление и фиброз по каждому сегменту печени, но опять же из-за высокой стоимости оборудования и технических сложностей проведения исследования не нашел широкого применения в амбулаторной практике [2].

Фиброскан (эластография) — новый, недавно внедренный в клиническую практику метод определения степени выраженности фиброза

при хронических заболеваниях печени. Метод позволяет выявить фиброз печени на основании результатов анализа изменения скорости распространения ультразвуковой и вибрационной волн в глубь ткани печени в зависимости от изменения плотности ткани в результате прогрессирования фиброгенеза. Сравнительная оценка результатов эластометрии с данными, полученными при биопсии печени, показала, что данный метод можно считать альтернативой инвазивному методу — пункционной биопсии печени и в ряде случаев проведение эластометрии позволяет уменьшить количество инвазивных манипуляций [2].

В Международных клинических рекомендациях предложено использовать эластометрию и неинвазивные сывороточные тесты (FibroTest® и NAFLD fibrosis score) в качестве скрининг-методов для диагностики стеатоза печени. Комбинированное применение эластографии (фиброскана) и сывороточных тестов позволяет повысить диагностическую точность методов. Неинвазивные тесты широко используют с целью исключения наличия тяжелого фиброза (>F2) и ЦП у пациентов с НАЖБП [2].

Биопсия печени — «золотой стандарт» диагностики НАЖБП. Диагноз НАСГ устанавливают при наличии стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления. Морфологический индекс активности НАСГ — NAS (НАС), который учитывает три показателя — стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию гепатоцитов, используют для оценки степени выраженности стеатогепатита. НАС часто коррелирует с повышением активности аминотрансфераз, но нужно помнить, что нормальная активность АлАТ не исключает наличие стеатогепатита [2].

Основные цели терапии НАЖБП — увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, а также предотвращение прогрессирования фиброза печени, декомпенсации МС и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение пациентов с НАЖБП необходимо начинать с обсуждения диеты и физической активности [2].

Пациентам с легкими формами НАЖБП (без НАСГ и фиброза) необходимо скорректировать физическую активность и сбалансировать питание, фармакотерапия не требуется. При избыточной МТ/ожирении цели коррекции образа жизни — снижение МТ на 7–10%, а также нормализация уровня ферментов и гистологической картины ткани печени. В рекомендациях по питанию следует рассмотреть вопрос об ограничении употребления пищевых продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы, так как они тоже способствуют развитию НАЖБП. Рацион целесообразно скорректировать в соответствии с принципами средиземноморской диеты. Каждому пациенту необходимо подобрать индивидуальный

комплекс физических упражнений: физическая активность способствует уменьшению содержания жира в печени [4]. Бариатрические вмешательства позволяют уменьшить риск прогрессирования НАСГ и содержание жира в печени. Результаты их клинического применения свидетельствуют об улучшении показателей гистологической картины, включая стадию фиброза печени [2].

Лекарственная терапия рекомендуется пациентам при выявлении признаков прогрессирования НАСГ (мостовидный фиброз $\geq$ F2 и ЦП), а также на более ранних стадиях НАСГ при наличии двух и более факторов риска прогрессирования фиброза (возраст более 50 лет, СД, МС, повышение активности АлАТ). При выборе медикаментозной терапии необходимо оценить профиль безопасности и переносимости лекарственных препаратов [5].

Препараты, уменьшающие инсулинорезистентность

Наличие ИР и / или СД — обязательное условие для назначения препаратов из данной группы [2].

Сенситизаторы тканевых рецепторов к инсулину представлены двумя препаратами — пиоглитазоном (тиазолидон) и метформин. Пиоглитазон повышает чувствительность периферических тканей к инсулину, уменьшает количество свободных жирных кислот. У больных, принимающих пиоглитазон, отмечаются улучшение морфологических показателей поражения печени, за исключением фиброза, и регресс стеатогепатита в отличие от больных из группы плацебо. Среди побочных эффектов применения препарата нужно отметить увеличение МТ, переломы костей у женщин, редко наблюдается застойная сердечная недостаточность, обсуждается вопрос о повышенном риске развития рака мочевого пузыря [6]. Метформин уменьшает глюконеогенез в печени и гликогенолиз, повышает чувствительность тканей к инсулину, оказывает незначительное влияние на МТ и морфологические показатели стеатоза печени [7].

Витамин Е (α -токоферол, 800 МЕ/сут) рекомендуется назначать пациентам с НАСГ в отсутствие СД и ЦП [2]. В исследованиях, в которых применяли витамин Е, показано снижение степени выраженности стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов у пациентов с НАСГ [8]. В ряде исследований установлено, что длительный прием витамина Е сопровождается увеличением общей смертности, частоты развития геморрагического инсульта [9] и рака простаты у мужчин старше 50 лет [10].

Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении пациентов с НАЖБП изучали в нескольких рандомизированных исследованиях. Ее прием в разных дозах в течение 2 лет сопровож-

Таблица 1

Сравнительная оценка биохимических показателей сыворотки крови
в обеих группах пациентов

Индекс	Группа	Число пациентов	В начале исследо- вания (ср.±СО)	После лечения (ср. ± СО)	
				12 нед	24 нед
АлАТ, ед./л	Бициклол	112	98,55±36,21	46,95±19,07	35,95±16,76*
	Витамин Е	111	96,73±30,09	60,49±21,72	44,86±15,60*
АсАТ, ед./л	Бициклол	112	62,49±27,02	37,13±11,93	29,96±9,55*
	Витамин Е	111	59,83±26,98	41,77±15,96	34,01±12,22*
ГГТП, ед./л	Бициклол	112	65,51±29,39	37,94±16,99	32,21±13,61*
	Витамин Е	111	61,49±30,37	37,52±16,36	33,48±10,84*
ТГ, мкЕд/мл	Бициклол	112	2,19±1,00	1,73±0,81	1,31±0,74*
	Витамин Е	111	2,17±1,01	1,71±0,70	1,29±0,52*
Х-ЛПВП, мкЕд/мл	Бициклол	112	1,17±0,37	1,25±0,48	1,36±0,52*
	Витамин Е	111	1,15±0,52	1,27±0,54	1,37±0,57*

* $p < 0,01$ по сравнению с показателями в начале исследования.

Условные обозначения. АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТП — γ -глутамилтранспептидаза, ТГ — триглицериды, Х-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, СО — стандартное отклонение.

ждался улучшением биохимических, но не гистологических признаков поражения печени [11, 12]. Статины могут быть использованы при лечении пациентов с НАЖБП для нормализации уровня холестерина и предотвращения развития сердечно-сосудистой патологии, но их применение не сопровождается уменьшением выраженности признаков поражения печени.

Один из показателей, часто используемых для оценки эффективности лекарственных препаратов, являющийся косвенным свидетельством тяжести поражения печени, — активность АлАТ, стойкое повышение которой традиционно рассматривают как показатель продолжающегося цитолиза и возможной некротически-воспалительной активности, сопровождающейся прогрессированием фиброза печени.

В апреле 2016 г. в России зарегистрирован Бициклол® (диматил-4,4'-диметокси-5,6,5',6'-диметил диоксибифенил-2, 2'-дикарбоксилат) — оригинальный лекарственный препарат, разработанный в Институте Материя Медика Академии медицинских наук Китая. В Китае препарат используют в лечении гепатитов различной этиологии уже около 15 лет. В проведенных китайскими врачами исследованиях доказаны эффективность препарата при лечении пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии, а также его противовоспалительный и антифибротический эффекты. Лечение Бициклолом сопровождалось снижением активности АлАТ уже в течение первого месяца и стойкой нормализацией при длительном применении. Механизм действия Бициклола связан с блокированием секреции противовоспалительных цитокинов (*туморнекротизирующий фактор альфа* — TNF α , *интерлейкины* — IL-1,

IL-6); защитой клеточных мембран, уменьшением повреждения клеток печени; улучшением митохондриальной функции; ингибированием апоптоза клеток печени.

В рандомизированном многоцентровом, параллельном, контролируемом исследовании «Терапевтическая эффективность комбинированной терапии Бициклолом, витамином Е и метформином при НАЖБП у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе», которое проводили в пяти специализированных больницах Китая, подтверждена эффективность и безопасность комбинации метформина и Бициклола при лечении больных с НАЖБП [13].

В исследование были включены 248 пациентов, принимавших метформин (1400 мг/сут). Одна половина пациентов получали Бициклол (75 мг/сут), вторая — витамин Е (300 мг/сут). В группе пациентов, леченных Бициклолом, отмечена ранняя тенденция к улучшению биохимических показателей сыворотки крови ($p < 0,01$), а нормализация этих показателей произошла уже на 12-й неделе (табл. 1).

Согласно результатам биопсии печени (31 пациент), выполненной до и после лечения Бициклолом, показатели активности по шкале НАС: жировая дистрофия, воспаление, баллонная дистрофия, значительно снизились на фоне приема Бициклола (суммарный НАС в 2,3 раза, выраженность фиброза в 1,3 раза; $p < 0,01$) (табл. 2; рисунок).

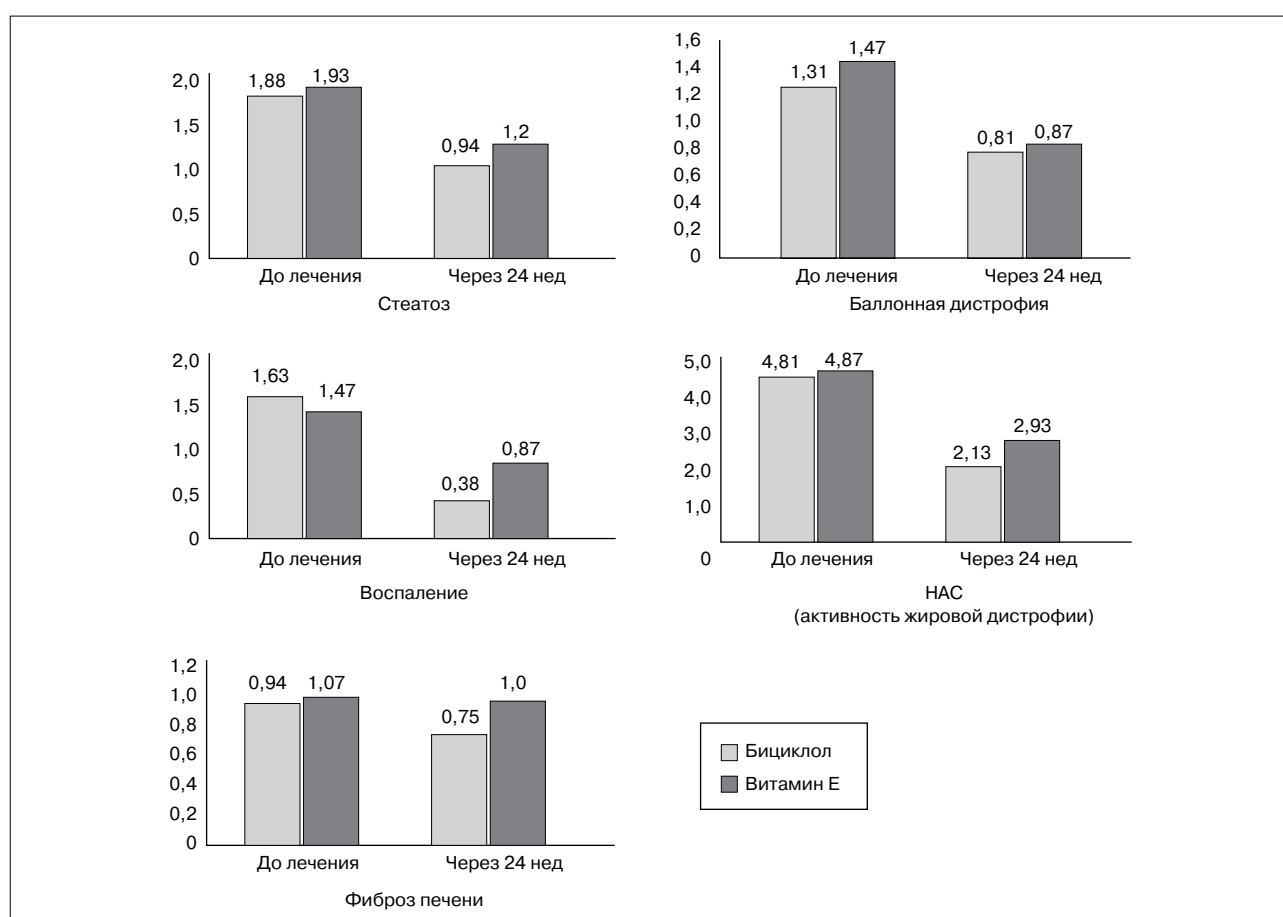
Таким образом, уменьшение выраженности воспаления, стеатоза, фиброза и снижение активности заболевания в группе Бициклола были более значительными, чем в группе витамина Е.

В еще одном клиническом исследовании, проведенном в 2005 г. в Китае, изучали эффектив-

Таблица 2

Изменения в гистологической картины ткани печени в обеих группах до и после лечения

Индекс	Группа	Число пациентов	До лечения (ср.±СО)	Через 24 нед лечения (ср.±СО)
Стеатоз	Бициклол	16	1,88±0,72	0,94±0,57
	Витамин Е	15	1,93±0,70	1,20±0,41
Воспаление	Бициклол	16	1,63±0,81	0,38±0,50
	Витамин Е	15	1,47±0,52	0,87±0,35
Гепатоцеллюлярное баллонирование	Бициклол	16	1,31±0,60	0,81±0,40
	Витамин Е	15	1,47±0,52	0,87±0,52
НАС	Бициклол	16	4,81±1,05	2,13±1,02
	Витамин Е	15	4,87±1,06	2,93±0,59
Фиброз печени	Бициклол	16	0,94±0,85	0,75±0,68
	Витамин Е	15	1,07±0,88	1,00±0,76



Гистологические изменения в ткани печени в обеих группах до и после лечения
Fig. Liver tissue histology in both groups before and after the treatment

ность Бициклола как компонента программы уменьшения МТ при лечении НАЖБП [14]. В исследовании приняли участие 120 пациентов с НАЖБП (ИМТ >24 кг/м²), которые были рандомизированы в четыре группы по 30 пациентов в каждой:

А — медленное уменьшение МТ (3–5 кг в месяц);

В — быстрое уменьшение МТ (более 5 кг в месяц);

С — группа Бициклола (внутри по 25 мг 3 раза в день);

Д — медленное уменьшение МТ + Бициклол (внутри по 25 мг 3 раза в день).

Продолжительность лечения пациентов всех групп 6 мес. До и после лечения у них контро-

Таблица 3

Динамика антропометрических и биохимических показателей у пациентов с НАЖБП

Группы		Число больных	ИМТ, кг/м ²	Т/Б	АлАТ, ед/л	АсАТ, ед/л	ИЖИП
А	До терапии	30	32,53±3,89	0,92±0,05	70,86±33,78	46,40±19,55	0,59±0,23
	После терапии	30	28,47±3,54*	0,92±0,04*	59,20±24,61*	40,40±12,14*	0,32±0,16*
В	До терапии	30	30,72±4,21	0,92±0,06	64,30±36,78	36,47±18,91	0,51±0,22
	После терапии	30	23,13±3,76*	0,88±0,04*	65,97±36,38	42,03±17,43	0,43±0,22*
С	До терапии	30	32,72±5,01	0,94±0,05	80,30±50,11	46,77±28,60	0,60±0,22
	После терапии	30	32,40±4,64	0,93±0,04	38,27±12,65*	27,80±7,45*	0,58±0,21
D	До терапии	30	32,08±4,83	0,94±0,07	74,83±42,94	51,63±25,18	0,57±0,22
	После терапии	30	27,95±4,30*	0,93±0,05*	31,33±8,20*	29,93±10,16*	0,25±0,11*

лировали антропометрические показатели (ИМТ), активность трансаминаз (АлАТ, АсАТ) и выраженность жировой инфильтрации печени по данным КТ. Следует отметить, что во всех группах наблюдались уменьшение МТ и снижение активности печеночных трансаминаз — АлАТ и АсАТ. Наиболее выраженный эффект отмечен в группе D, в которой наряду с мерами, направленными на медленное уменьшение МТ, применяли Бициклом (табл. 3). В этой группе уменьшение ИМТ у пациентов сопровождалось нормализацией активности АлАТ и АсАТ, а также выявлено самое значительное снижение *индекса жировой инфильтрации печени* (ИЖИП) по данным КТ.

Авторами был сделан вывод, что применение Бициклола приводит к нормализации показателей печеночных трансаминаз, а комплексная терапия — медленное уменьшение МТ совместно с применением Бициклола — к наиболее значительному уменьшению МТ и выраженности жировой инфильтрации печени у больных с НАЖБП.

Таким образом, на отечественном фармацевтическом рынке появился еще один препарат для

лечения НАЖБП — Бициклом. В исследованиях, ранее проведенных в Китае, и в регистрационных исследованиях, выполненных в Российской Федерации, препарат показал клиническую эффективность.

Заключение

НАЖБП как самостоятельное заболевание выделена сравнительно недавно, но результаты популяционных исследований свидетельствуют о ее высокой распространенности. Патогенез НАЖБП связан с ИР и гиперлипидемией, а эти факторы приводят к поражению не только печени, но и других органов и систем, в частности сосудов и сердца, что усугубляет жизненный прогноз больных данной группы. Бициклом нормализует показатели биохимической активности АлАТ/АсАТ и улучшает морфологическую картину ткани печени, что позволяет рекомендовать использовать его в комплексной терапии НАЖБП.

Конфликт интересов. Статья публикуется при поддержке образовательного гранта компании «BSC BIOSCIENCE».

Conflict of interests. The article is published to support of BSC BIOSCIENCE company educational grant.

Список литературы/References

1. Павлов Ч.С., Кузнецова Е.А., Арсланян М.Г., Семенистая М.Ч., Глушков Д.В., Николенко В.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные концепции этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Медвестн Северного Кавказа 2017;12(2):230-4 [Pavlov Ch.S., Kuznetsova Ye.A., Arslanyan M.G., Semenistaya M.Ch., Glushkov D.V., Nikolenko V.N. Non-alcoholic fatty liver disease: modern concepts of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Medvestn Severnogo Kavkaza 2017; 12(2):230-4].
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(2):24-42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpeкова Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N.,

- Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2016; 26(2):24-42].
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 6: 31-41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 6:31-41].
 4. Thoma C., Day C.P., Trenell M.I. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012; 56: 255-66.
 5. NAFLD: Practical recommendation. *J Hepatol* 2015; 63: 174-82.
 6. Belfort R., Harrison S.A., Brown K., Darland C., Finch J., Hardies J. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
 7. Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R., Natale S., Vanni E., Villanova N. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-90.
 8. Hoofnagle J.H., Van Natta M.L., Kleiner D.E., Clark J.M., Kowdley K.V., Loomba R. et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 134-43.
 9. Schurks M., Glynn R.J., Rist P.M., Tzourio C., Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2010; 341:5702.
 10. Klein E.A., Thompson Jr. I.M., Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549-56.
 11. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J., Harrison M.E., Jorgensen R., Angulo P. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-8.
 12. Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann G., Arnold J.C., Rossle M., Cordes H.J. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472-9.
 13. Ying Han, Jun-Ping Shi, Gao Fan et al. Randomized, Vitamin E-Controlled Trial of Bicyclol Plus Metformin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Impaired Fasting Glucose. *Clin Drug Invest* 2014; 34:1-7.
 14. Xu Yun-Wen Xiaogangz-Wang Zhenyu-Li Jichang. Therapeutic effect of weight loss combining bicyclol on primary nonalcoholic fatty liver diseases. *Liver Int* 2005; 25(4): 872-9.

Дифференциальный диагноз боли в груди у мужчины 44 лет

Е.А. Лосик, А.А. Крутова, О.А. Сторонова, М.Р. Схиртладзе,
А.С. Трухманов, В.Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Differential diagnosis of the chest pain in 44-year old male patient

Ye.A. Losik, A.A. Krutova, O.A. Storonova, M.R. Skhirtladze, A.S. Trukhmanov, V.T. Ivashkin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Для цитирования: Лосик Е.А., Крутова А.А., Сторонова О.А., Схиртладзе М.Р., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Дифференциальный диагноз боли в груди у мужчины 44 лет. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):71-77
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-71-77

For citation: Losik Ye.A., Krutova A.A., Storonova O.A., Skhirtladze M.R., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Differential diagnosis of the chest pain in 44-year old male patient. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):71-77
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-71-77

Особенности наблюдения

Особенности представленного случая — в сложном генезе боли в груди, а также раннем развитии *ишемической болезни сердца* (ИБС) у молодого мужчины, у которого выявлены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для проведения дифференциального диагноза крайне важным представлялся сбор анамнеза: уточнение характера и длительности боли в груди, причина ее возникновения, связь с приемом пищи или физической нагрузкой, особенности купирования боли. Результаты подробного опроса и физикального осмотра пациента позволили значимо сузить круг поиска и сосредоточить внимание на заболеваниях верхних отделов *желудочно-кишечного тракта* (ЖСК) и проявлениях ИБС. Особый интерес представляет значительная

выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий у молодого мужчины. По нашему мнению, выявленные поражения — следствие длительного воздействия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: курения, ожирения, сахарного диабета, дислипидемии.

Клиническое наблюдение

В отделение кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко поступил мужчина 44 лет в связи с жалобами на одышку при физической нагрузке (подъем на третий этаж) и боль за грудиной по типу жжения и распирания при физической нагрузке и употреблении некоторых продуктов питания (кефир, огурцы, кетчуп), проходящие самостоятельно после глотка воды, приема антацидов, спазмолитиков, анальгетиков.

Схиртладзе Манана Ревазовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: manana.sh@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1
Skhirtladze Manana R. — MD, head of cardiology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Contact information: manana.sh@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

Поступила: 30.04.2017 / Received: 30.04.2017

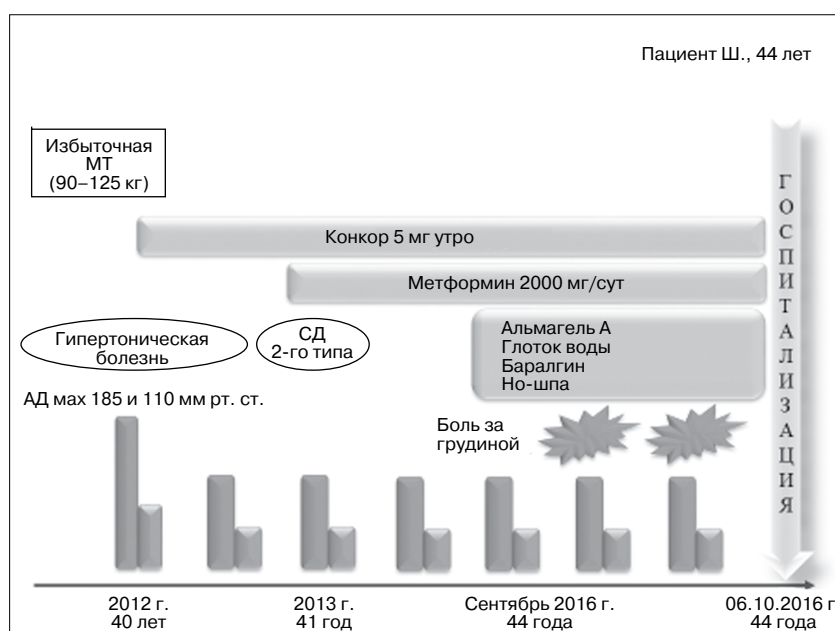


Рис. 1. Анамнез заболевания пациента Ш., 44 лет

Fig. 1. Past history of the patient Sh., 44 years



Рис. 2. Дифференциальный диагноз боли в груди у пациента Ш., 44 лет

Fig. 2. Chest pain differential diagnosis for the patient Sh., 44 years

Из анамнеза заболевания (рис. 1) известно, что с подросткового возраста у пациента избыточная масса тела (МТ), которая колебалась от 90 до 125 кг. Он предпринимал несколько попыток похудеть, однако в настоящее время никаких диетических рекомендаций не придерживается. С 40 лет зафиксированы подъемы артериального давления (АД), максимально до 185 и 110 мм рт. ст., в связи с чем была диагностирована гипертоническая болезнь и рекомендован прием бета-блокаторов (бисопролол 5 мг утром). В возрасте 41 года у пациента выявлено повышение гликемии натощак, после обследования был поставлен диагноз «сахарный диабет (СД) 2-го типа», и с тех пор он принимает метформин по 2000 мг/сут. Пациент придерживается рекомен-

дованной терапии, однако уровень АД и гликемии не контролирует. Ухудшение самочувствия отметил в течение 3 нед до обращения в клинику: появилась боль за грудиной жгучего и распирающего характера. Пациент купировал боль глотком воды, приемом антацидов, спазмолитиков, анальгетиков (до 3–4 таблеток в сутки), однако эффект от препаратов был временным, в связи с чем он обратился за медицинской помощью.

Из анамнеза жизни известно, что пациент родился и проживает в Москве, в развитии от сверстников не отставал. Получил высшее образование, воздействия профессиональных вредностей не было. Женат, детей нет. Курит в течение 20 лет по одной пачке сигарет в день. Злоупотребление алкогольными напитками отрицает. Перенесенные заболевания: ветрянка, ангина, редко возникавшая в детстве. Аллергологический анамнез не отягощен. У отца (74 года) пациента избыточная МТ, язвенная болезнь, СД 2-го типа. Мать пациента умерла в 66 лет в результате несчастного случая.

При объективном осмотре состояние пациента удовлетворительное. Обращала на себя внимание избыточная МТ: при росте 184 см МТ 125 кг, индекс МТ (ИМТ) 36,9 кг/м², окружность живота 152 см. Кожный покров физиологической окраски и влажности, чистый, видимые слизистые оболочки бледно-розовые, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Пальпация по межреберьям безболезненная. Пульсация периферических артерий сохранена, симметричная. В легких выслушивалось жесткое дыхание, хрипы не выявлены. Тоны сердца ритмичные, акцент II тона над аортой. АД 160 и 110 мм рт. ст. на обеих руках, частота сердечных сокращений (ЧСС) = Ps = 78 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступала из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Предварительный диагноз

На основании жалоб больного, результатов оценки анамнеза и объективного осмотра был сформулирован предварительный диагноз:

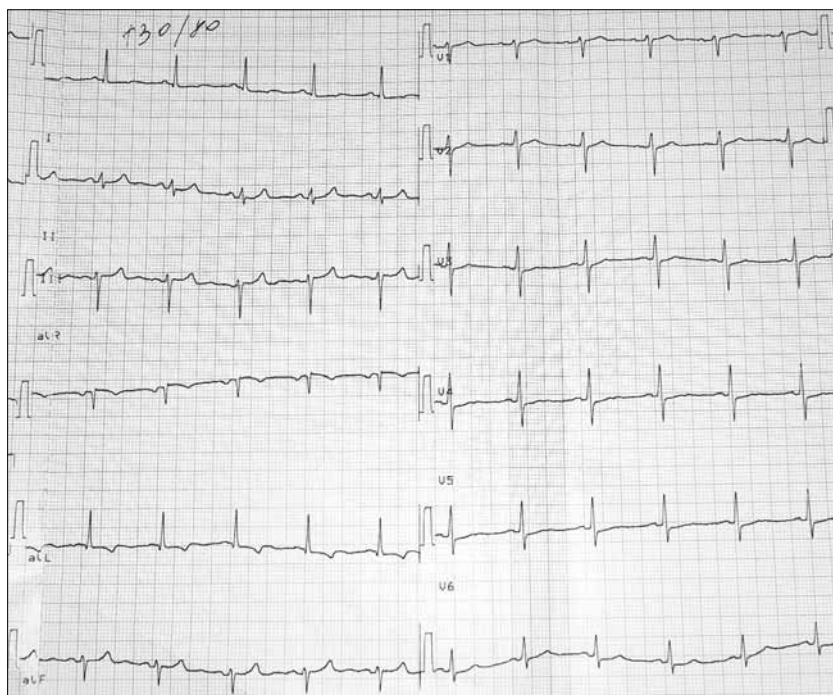


Рис. 3. ЭКГ пациента Ш. Изменения сегмента ST и зубца T в отведениях I, aVL, V₃–V₅

Fig. 3. ECG of the patient Sh. Changes of ST-segment and T wave in the leads I, aVL and V₃₋₅.

Основное комбинированное заболевание:

Сочетанные заболевания:

гипертоническая болезнь II стадии, очень высокий риск;

СД 2-го типа.

та, опоясывающий герпес. Таким образом, наиболее вероятной причиной боли в груди представлялись заболевания пищевода. Однако обращали на себя внимание эпизоды возникновения боли в груди при физической нагрузке, в связи с чем

Фоновые заболевания: атеросклероз аорты, коронарных и мозговых артерий; экзогенно-конституциональное ожирение II степени (ИМТ 36,9 кг/м²).

Сопутствующие заболевания: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): рефлюкс-эзофагит.

Дифференциальный диагноз впервые возникшей боли в груди проводили между заболеваниями, указанными на рис. 2.

Длительное существование симптомов, отсутствие признаков воспалительной реакции, неизменный кожный покров и отсутствие болезненности во время пальпации при физикальном осмотре на первоначальном этапе позволили с высокой долей вероятности исключить *тромбоэмболию легочной артерии* (ТЭЛА), диссекцию аорты, острые воспалительные заболевания легких и плевры, травмы грудной клетки, патологию опорно-двигательного аппарата,

Общий анализ крови	
Эритроциты	5,63×10 ¹² /л
Гемоглобин	150 г/л
Гематокрит	47,0%
MCV	83,5 фл
MCH	30,2 пг
MCHC	352 г/л
Лейкоциты	9,2×10 ⁹ /л
Нейтрофилы	56,6%
Лимфоциты	33,9%
Моноциты	6,6%
Эозинофилы	2,5%
Базофилы	0,4%
Тромбоциты	210×10 ⁹ /л
ЦП	0,9
СОЭ	11 мм/ч

Биохимический анализ крови	
Общий белок	79,1 г/л
Альбумин	50,1 г/л
Глюкоза	15,2 ммоль/л
Гликолизированный гемоглобин	10,5%
Креатинин	0,86 мг/дл
Na ⁺	142 ммоль/л
K ⁺	4,4 ммоль/л
Холестерин	8,81 ммоль/л
Триглицериды	6,58 ммоль/л
ЛПВП	2,55 ммоль/л
ЛПОНП	2,99 ммоль/л
ЛПНП	3,27 ммоль/л
АсАТ	65 ед/л
АлАТ	135 ед/л

Общий анализ мочи	
Цвет	Желтый
Прозрачность	Полная
pH	7,0
Плотность	1016
Белок	Отр.
Сахар	Отр.
Ацетон	Отр.
Эпителиальные клетки	Немного
Лейкоциты	0-0-1 в п/з
Эритроциты	0-0-1 в п/з
Слизь	Немного
Бактерии	Немного
Коагулограмма	
Фибриноген	3,1 г/л
МНО	0,94

Рис. 4. Результаты лабораторных исследований пациента Ш., 44 лет

Fig. 4. Laboratory tests of the patient Sh., 44 years

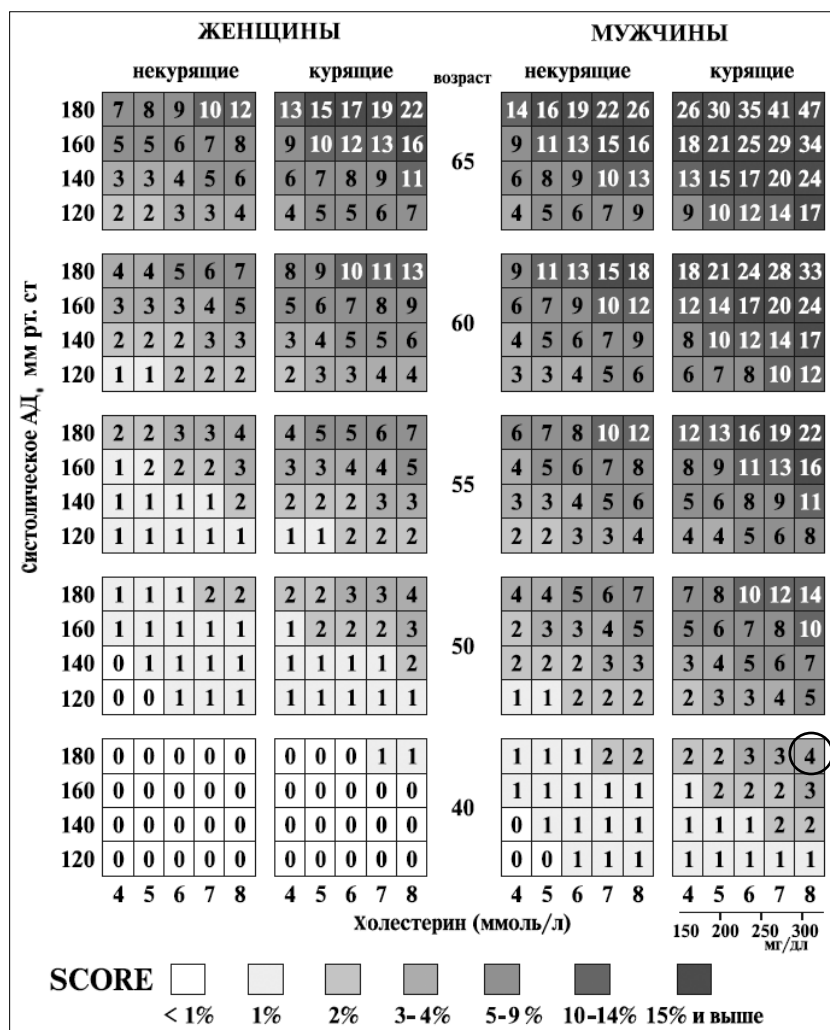


Рис. 5. Шкала SCORE для стран с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Риск развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений в ближайшие 10 лет у пациента Ш., 44 лет, составляет 4%

Fig. 5. SCORE scale for the countries with high cardiovascular risk. The risk of lethal cardiovascular events in the next 10 years for the patient Sh., 44 years is 4%

ИБС также входила в круг дифференциального диагноза.

Результаты электрокардиографии (рис. 3): ритм синусовый с ЧСС 78 в 1 мин; электрическая ось сердца отклонена влево, по Вильсону — положение горизонтальное; обращает на себя внимание наличие изменений в переднеперегородочной области.

В связи с выявленными изменениями было решено провести пробу с нитроглицерином: отмечено снижение АД до 110 и 70 мм рт. ст. через 5 мин после начала пробы, однако изменений на ЭКГ в течение 10 мин после приема одной таблетки нитроглицерина не зафиксировано. Таким образом, проба была расценена как отрицательная.

Результаты лабораторных исследований. Общий анализ крови: уровень гемоглобина и коли-

чество лейкоцитов в норме, лейкоцитарная формула не изменена, СОЭ 11 мм/ч. Биохимический анализ крови: повышение гликемии до 15,2 ммоль/л, уровня гликозилированного гемоглобина до 10,5%. Определялись значимые изменения в липидном спектре: повышение уровней общего холестерина, липопротеидов очень низкой плотности, липопротеидов низкой плотности и выраженное увеличение уровня триглицеридов. Кроме того, выявлено повышение активности сывороточных трансаминаз, что было расценено как проявление неалкогольного стеатогепатита. Нарушений функции почек не выявлено. Общий анализ мочи — без существенных изменений (рис. 4).

Для оценки прогноза у пациентов с артериальной гипертензией в Российской Федерации принято применять шкалу SCORE (для стран с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у населения). С учетом пола, возраста, курения, степени повышения АД и уровня общего холестерина риск развития фатальных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE у данного пациента умеренный — 4% (рис. 5). Однако у пациента определяются шесть из восьми основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: мужской пол, дислипидемия, курение, высокий уровень гликемии, ожирение (ИМТ >30 кг/м²), абдоминальное ожирение (окружность живота >102 см).

Результаты эхокардиографии: уплотнение створок митрального клапана и аорты, камеры сердца не расширены, стенки левого желудочка не утолщены, клапанный аппарат функционально не изменен; систолическая функция удовлетворительная (62%); признаки диастолической дисфункции левого желудочка I типа.

В рамках дифференциальной диагностики боли в груди пациенту проведено исследование верхних отделов ЖКТ: *ультразвуковое исследование* (УЗИ), эзофагогастродуоденоскопия, манометрия пищевода для исключения нарушений его двигательной функции. При УЗИ брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени и увеличение ее размеров, липоматоз поджелудочной железы, холестероз желчного пузыря. Для исклю-

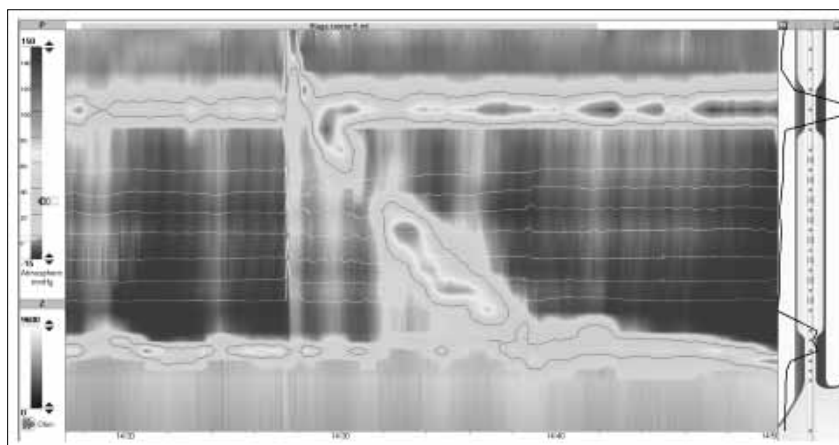


Рис. 6. Манометрия пищевода пациента Ш., 44 лет. Давление покоя и раскрытие верхнего пищеводного сфинктера в норме, сокращения в грудном отделе пищевода перистальтические с нормальной интенсивностью. Раскрытие нижнего пищеводного сфинктера во время глотка неполное, суммарное давление расслабления (IRP) составляет 17 мм рт. ст.

Fig. 6. Intraesophageal pressure study of the patient Sh., 44 years. Resting pressure and opening pressure of the upper esophageal sphincter is normal, peristaltic contractions of the thoracic part of the esophagus have normal intensity. Incomplete relaxation of lower esophageal sphincter at swallow, integrated relaxation pressure (IRP) is 17 mm Hg

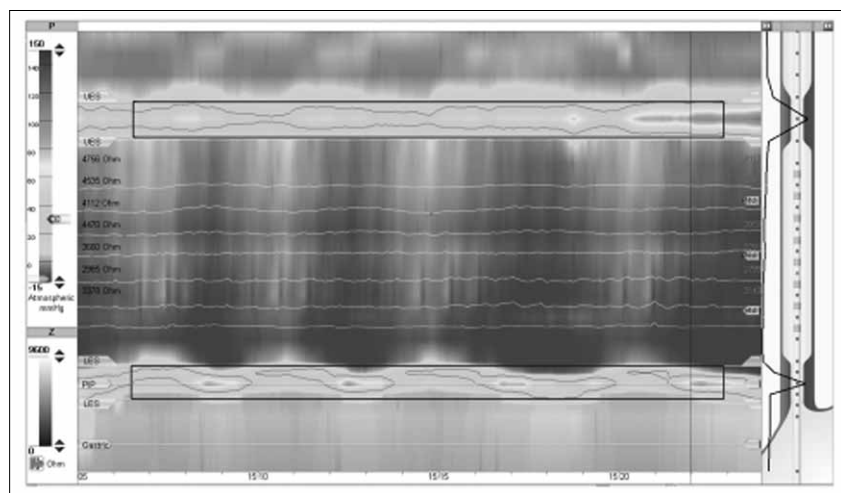


Рис. 7. Манометрия пищевода пациента Ш., 44 лет. Повышение давления покоя нижнего пищеводного сфинктера — признак кардиоспазма

Fig. 7. Intraesophageal pressure study of the patient Sh., 44 years. Increase of the lower esophageal sphincter resting pressure — a sign of cardiospasm

чения эрозивно-язвенных поражений пищевода выполнено эндоскопическое исследование: определены гиперемия терминального отдела пищевода, *грыжа пищеводного отверстия диафрагмы* (ГПОД), эрозии в антральном отделе желудка, что с учетом отрицательного теста на *H. pylori* было расценено как гастропатия, обусловленная приемом *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), — НПВП-гастропатия (в анамнезе прием анальгетиков).

При манометрии пищевода давление покоя и раскрытие верхнего пищеводного сфинктера в норме, сокращения в грудном отделе пищевода перистальтические с нормальной интенсивностью. Регистрируется нарушение проходимости пищеводно-желудочного перехода: раскрытие нижнего пищеводного сфинктера во время глотка неполное, суммарное давление расслабления (IRP) составляет 17 мм рт. ст. (рис. 6).

Обращало на себя внимание повышение давления покоя нижнего пищеводного сфинктера до 74 мм рт. ст., что превышает нормальные значения более чем в 2 раза (норма до 35 мм рт. ст.) и свидетельствует о наличии кардиоспазма (рис. 7).

В план обследования пациента, у которого выявлены факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, было включено суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру: в течение исследования определялся синусовый ритм со средней частотой 87 уд/мин. Значимых нарушений ритма и проводимости не выявлено (9 политопных наджелудочковых экстрасистол и 68 полиморфных желудочковых экстрасистол). Наблюдались эпизоды горизонтальной депрессии сегмента ST на фоне учащения ритма до 80–111 уд/мин, максимальная депрессия составила –124 мкВ. Эпизоды максимальной депрессии не сопровождалась субъективными жалобами (рис. 8).

Учитывая наличие факторов риска и результаты суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, для исключения гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий было приня-

то решение о проведении *мультиспиральной компьютерной томографии* (МСКТ) с внутривенным контрастированием (рис. 9). При исследовании выявлены локальный стеноз более 75% среднего сегмента *передней межжелудочковой артерии* (ПМЖА), окклюзия *артерии тупого края* (АТК), стеноз проксимального сегмента *правой коронарной артерии* (ПКА) около 50%.

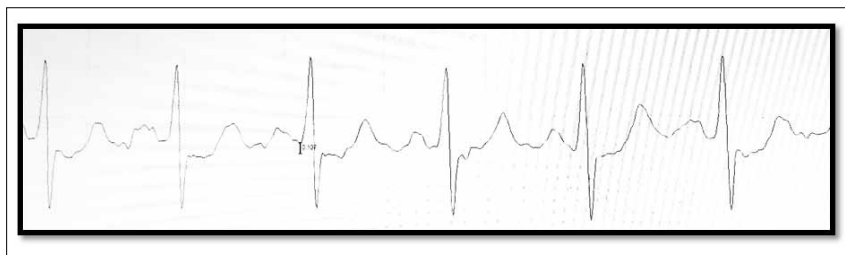


Рис. 8. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Эпизоды депрессии сегмента ST при ЧСС 93 в 1 мин (–107 мкВ)

Fig. 8. Holter monitoring. ST-segment depression episodes at HR 93 per 1 min. (–107 μ V)

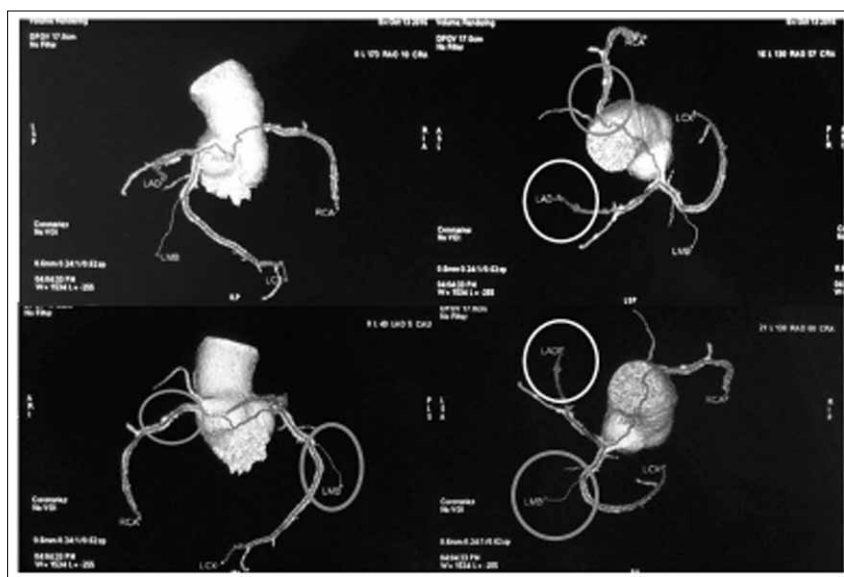


Рис. 9. МСКТ коронарных артерий с внутривенным контрастированием пациента Ш., 44 лет: гемодинамически значимые стенозы ПМЖА, АТК, ПКА

Заключение: локальный стеноз более 75% проксимального сегмента ПМЖА; локальная окклюзия АТК; локальный стеноз проксимального сегмента ПКА до 50%

Fig. 9. Multidetector CT of coronary arteries with intravenous bolus contrast enhancement of the patient Sh., 44 years: hemodynamically significant stenoses of the anterior interventricular artery, left marginal artery and right coronary artery.

Conclusion: local stenosis of over 75% of proximal part and focal subtotal stenosis of the medium part of anterior interventricular artery; local occlusion of left marginal artery; focal stenosis of right coronary artery proximal segment up to 50%

Клинический диагноз

Таким образом, после проведенного обследования был установлен клинический диагноз.

Основное комбинированное заболевание:

Сочетанные заболевания:

ИБС: стенокардия напряжения III функционального класса;

СД 2-го типа, декомпенсация.

Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, очень высокий риск; атеросклероз аорты, коронарных (стеноз более 75% ПМЖА, окклюзия АТК, стеноз ПКА до 50%)

и мозговых артерий; экзогенно-конституциональное ожирение II степени (ИМТ 36,9 кг/м²).

Сопутствующие заболевания: ГЭРБ; рефлюкс-эзофагит; скользящая ГПОД; кардиоспазм; НПВП-гастропатия; неалкогольный стеатогепатит; холестероз желчного пузыря.

Лечение

В рамках лекарственной терапии пациенту были назначены:

- гипотензивные и антиангинальные препараты (бисопролол 10 мг);
- антиагреганты (аспирин 100 мг);
- гиполипидемические препараты (розувастатин 10 мг);
- гипогликемические препараты (метформин 1000 мг 2 раза в сутки, глимеперид 2 мг);
- лечение эрозивного гастрита и профилактика НПВП-гастропатии (рабепразол 20 мг);
- лечение неалкогольного стеатогепатита (урсодезоксихолевая кислота 500 мг 2 раза в сутки).

Учитывая поражения, выявленные при МСКТ, пациенту была показана коронароангиография, при выполнении которой было подтверждено наличие стенозов коронарных артерий и произведена пластика ПМЖА стентом с лекарственным покрытием *Promus* 2,5×38 мм.

Заключение

Особенности представленного наблюдения — в сложном генезе боли в груди (гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, катаральный рефлюкс-эзофагит, кардиоспазм), а также

в раннем развитии ИБС у молодого мужчины, у которого имелись факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для проведения дифференциального диагноза крайне важным представлялся сбор анамнеза: уточнение характера и длительности боли в груди, причина ее возникновения, связь с приемом пищи или физической нагрузкой, особенности купирования боли. Результаты подробного опроса и физикального осмотра пациента позволили значимо сузить круг поиска и сосредоточить внимание на заболеваниях верхних отделов ЖКТ и проявлениях ИБС.

Особый интерес представляет выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий у молодого мужчины. По нашему мнению, выявленные поражения — следствие длительно-го воздействия факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: курения, ожирения, СД 2-го типа, дислипидемии. У пациента имелись показания к проведению интервенционных вме-

шательств: выполнено стентирование коронарных артерий. Для уменьшения риска развития осложнений (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, сердечная недостаточность) пациенту показаны отказ от курения, уменьшение МТ, достижение целевых значений уровня липидов в крови, строгий контроль АД и гликемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Дранкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(2):24-42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(2):24-42].
2. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(6):89-94 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. Diagnosis and treatment of NSAID-related erosive and ulcerative stomach and duodenal lesions: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24(6):89-94].
3. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Нужны ли нам сегодня рН-метрия и исследование двигательной функции пищевода для постановки диагноза и выбора терапии? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(2):73-83 [Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. If pH-metry and esophageal motility examination required for diagnosis and treatment nowadays? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2010; (20)2:73-83].
4. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение исследования двигательной функции пищеварительной системы: прошлое, настоящее, будущее. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(5):4-14 [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical value of gastrointestinal motility investigation: the past, the present and the future. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(5):4-14].
5. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / A.L. Catapano [et al.]. Eur Heart J 2016 Oct. 14; 37(39):2999-3058.
6. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) / M.F. Piepoli [et al.]. Eur Heart J 2016; 37(29):2315-81.
7. Task force on the management of chest pain / L. Erhardt [et al.]. Eur Heart J 2002;23:1153-76.

Современные представления о факторах риска развития рака желудка

В.М. Хомяков, А.Д. Ермошина, С.С. Пирогов, А.Б. Рябов

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский
радиологический центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Stomach cancer risk factors: the modern concept

V.M. Khomyakov, A.D. Yermoshina, S.S. Pirogov, A.B. Ryabov

Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical
Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Систематизировать информацию о факторах риска развития рака желудка с целью осуществления мероприятий по его профилактике, а также выявить группы повышенного риска развития рака желудка для формирования скрининговых программ.

Основные положения. Рак желудка (РЖ) во всем мире занимает одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований. На ранних стадиях РЖ проте-

Aim of review. To present the systematic overview of the stomach cancer risk factors to determine prophylactic measures and to define high-risk groups of population that can be included to the screening programs.

Summary. Stomach cancer (SC) represents one of the leading causes for morbidity and mortality among malignant neoplasms worldwide. SC is asymptomatic at early stages that causes higher rate of locally advanced and disseminated forms of the tumor at primary diagnosis. SC early detection screening programs demonstrated

Хомяков Владимир Михайлович — кандидат медицинских наук, руководитель торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактная информация: vladimirkhom@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Khomyakov Vladimir M. — MD, head of department of thoracic and abdominal surgery, division of thoracic and abdominal surgery, Gertsen Moscow oncological research institute, National Medical Research Radiological Centre. Contact information: vladimirkhom@mail.ru; 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr., 3. Gertsen Moscow oncological research institute

Ермошина Александра Дмитриевна — аспирант торакоабдоминального хирургического отделения отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактная информация: ermoshinaad@gmail.com; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Yermoshina Alexandra D. — postgraduate student, department of thoracic and abdominal surgery, division of thoracic and abdominal surgery, Gertsen Moscow oncological research institute, National Medical Research Radiological Centre. Contact information: ermoshinaad@gmail.com; 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr., 3. Gertsen Moscow oncological research institute.

Пирогов Сергей Сергеевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактная информация: pirogov@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Pirogov Sergey S. — MD, chief research associate, department of endoscopy, Gertsen Moscow oncological research institute, National Medical Research Radiological Centre. Contact information: pirogov@mail.ru; 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr., 3. Gertsen Moscow oncological research institute.

Рябов Андрей Борисович — доктор медицинских наук, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Контактная информация: ryabovdoc@mail.ru; 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Ryabov Andrey B. — MD, PhD, head of department of thoracic and abdominal surgery, division of thoracic and abdominal surgery, Gertsen Moscow oncological research institute, National Medical Research Radiological Centre. Contact information: ryabovdoc@mail.ru; 125284, Moscow, 2nd Botkinsky pr., 3. Gertsen Moscow oncological research institute.

Поступила: 09.08.2017 / Received: 09.08.2017

кает бессимптомно, что объясняет высокую частоту выявления его местно-распространенных и диссеминированных форм при первичной диагностике. Скрининговые программы, направленные на раннее выявление РЖ, показали свою эффективность лишь в Азиатском регионе. Основную роль в раннем выявлении данного заболевания играет онкологическая настороженность врачей поликлинического звена и гастроэнтерологов, а также информированность пациентов. Понимание основных причин и механизмов развития РЖ, знание ключевых факторов риска позволяют выделять группы риска развития данной патологии среди населения и активно выявлять предраковые заболевания и начальные формы РЖ.

Заключение. Рак желудка — полиэтиологичное заболевание, которое развивается под воздействием и при взаимодействии внешних и внутренних факторов. РЖ кишечного типа и РЖ диффузного типа имеют различный патогенез и факторы риска. Оценка факторов риска позволяет осуществлять профилактику заболевания, а также выявлять группы риска, в которых необходимо проводить мероприятия по профилактике и ранней диагностике РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, факторы риска развития рака желудка, диффузный тип, кишечный тип, эндогенные факторы, экзогенные факторы.

high efficacy only in the Asian region. The main role in early detection of this disease is played by oncological alertness of doctors at outpatient clinics and gastroenterologists, as well as the patient education. The understanding of basic etiologic and predisposing factors and mechanisms of SC development, knowledge of key risk factors allow to distinguish high-risk groups from the general population and to carry out active revealing of premalignant lesions and early forms of SC.

Conclusion. Stomach cancer is a multifactorial disease which develops under effect and interaction of external and internal factors. Intestinal type SC and diffuse type SC have various pathogenesis and risk factors. Risk factor estimation provides effective prophylaxis of the disease, and also to reveal high risk groups for preventive and screening programs.

Key words: stomach cancer, stomach cancer risk factors, diffuse type, intestinal type, internal causes, exogenous factors.

Для цитирования: Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017;27(6):78-86
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86

For citation: Khomyakov V.M., Yermoshina A.D., Pirogov S.S., Ryabov A.B. Stomach cancer risk factors: the modern concept Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):78-86
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86

Актуальность

Несмотря на неуклонное снижение заболеваемости *раком желудка* (РЖ) во второй половине XX века, он остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований человека, занимая пятое место среди всех злокачественных новообразований и третье — в структуре смертности при злокачественных новообразованиях [1, 2]. Ежегодно в мире выявляют около 952 тыс. новых больных РЖ и фиксируют около 723 тыс. случаев смерти от данного заболевания [3]. Наиболее высокую заболеваемость регистрируют в Юго-Восточной Азии (24 на 100000 мужчин, 9,8 на 100000 женщин), самую низкую — в Северной Америке (2,8 и 1,5 соответственно).

В нашей стране ежегодно диагноз РЖ впервые устанавливают примерно около 36 тыс. пациентам. Мужчины болеют в 1,3 раз чаще женщин, пик заболеваемости приходится на возраст 64–68 лет [4].

РЖ на ранних стадиях, как правило, протекает бессимптомно, что объясняет высокую частоту

выявления запущенных форм при первичной диагностике (у 70% больных III–IV стадия).

Эффективность скрининговых программ, направленных на раннее выявление РЖ, отмечена лишь в странах с высокой заболеваемостью (Япония, Чили, Венесуэла), в то время как в странах Европы, США и бывших советских республиках РЖ чаще выявляют на стадии местно-распространенного или метастатического процесса, что снижает эффективность проводимого противоопухолевого лечения. Понимание основных причин и механизмов развития РЖ, знание ключевых факторов риска позволяют активно выявлять предраковые заболевания и начальные формы РЖ среди лиц, относящихся к группе риска развития данного заболевания. Это в свою очередь должно привести к снижению заболеваемости и смертности благодаря лечению предраковых заболеваний, а также увеличению количества ранних форм в структуре заболеваемости РЖ, при которых 5-летняя выживаемость после радикального хирургического и эндоскопического лечения достигает 95% [5].

Типы рака желудка по Lauren и их особенности

При рассмотрении факторов риска следует учитывать, что РЖ является гетерогенным заболеванием, включающим различные по этиологии и патогенезу гистологические и генетические формы опухолей. Предикторы развития РЖ для каждой формы следует рассматривать отдельно.

Первое деление РЖ в зависимости от молекулярно-генетических и патоморфологических особенностей было отражено в классификации, предложенной Р. Lauren еще в 1965 г. Согласно данной классификации, были выделены кишечный и диффузный типы РЖ [6].

Рак желудка кишечного типа (РЖКТ) по строению сходен с опухолями кишечника (откуда и берет свое название) и представлен отчетливо выраженными железистыми структурами, состоящими из высокодифференцированного цилиндрического эпителия с развитой щеточной каёмкой (рис. 1). Эта форма опухоли, локализуемая преимущественно в дистальных отделах желудка, исторически преобладала в регионах с высокой заболеваемостью [7].

В патогенезе РЖКТ преобладают экзогенные факторы, включающие особенности питания и образа жизни (см. «Пищевые факторы риска»), а также хроническая инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). При развитии этой формы опухоли отчетливо прослеживается каскад последовательных предраковых изменений слизистой оболочки: хронический активный гастрит без атрофии → хронический атрофический гастрит → кишечная метаплазия и дисплазия с последующим переходом тяжелой дисплазии в инвазивный РЖ [8]. В то же время молекулярно-генетические механизмы возникновения РЖКТ по-прежнему неясны.

РЖКТ чаще метастазирует гематогенно, экспрессирует Her2/neu в 5–10% случаев и характеризуется относительно более благоприятным течением и прогнозом. Именно заболеваемость РЖ этой формы снизилась в наибольшей степени под воздействием изменений характера питания и широкого применения антигеликобактерной терапии [9].

Следует отметить, что аденокарцинома кардии и нижней трети пищевода, хотя и формально представлена опухолью кишечного типа, существенно отличается от дистального РЖКТ по патогенезу, генетическому профилю (CIN-тип), течению и прогнозу [10].

Рак желудка диффузного типа (РЖДТ) представлен слабоорганизованными группами клеток или одиночными клетками с большим содержанием муцина в цитоплазме, оттесняющего ядро к периферии (перстневидные клетки) (рис. 2). Морфологические особенности РЖДТ обуслов-

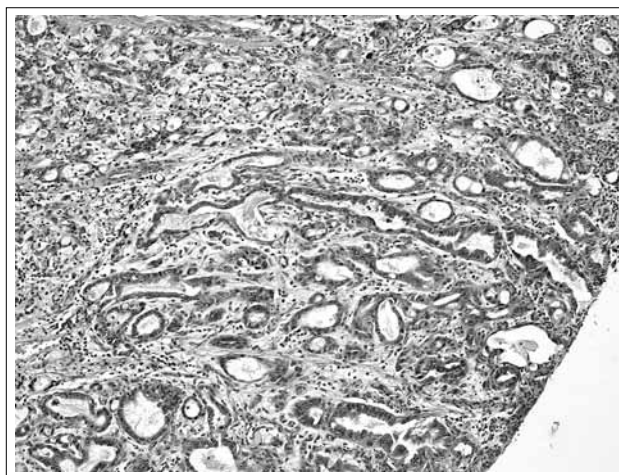


Рис. 1. Микрофотограмма. Рак желудка кишечного типа. Окраска гематоксилином и эозином (материал МНИОИ им. П.А. Герцена)

Fig. 1. Microscopy photo: intestinal type stomach cancer. Hematoxyline and eosine stain (data of Gertsen Moscow oncological research institute)

лены потерей факторов клеточной адгезии, что способствует более активной инвазии и раннему началу метастазирования [11].

Одним из ключевых механизмов патогенеза (но, по-видимому, не единственным) данной формы РЖ является утрата экспрессии белка межклеточных контактов Е-кадгерина в результате изменения активности гена CDH1. Этот белок находится на поверхности клеточных мембран и отвечает за создание межклеточных соединений, тем самым поддерживая структуру эпителиальной ткани [12]. Изменение активности гена CDH1 чаще всего (в 40–83% случаев) является следствием спорадических соматических мутаций [13].

Для РЖДТ нехарактерно наличие фоновых заболеваний, однако существуют наследственные формы (**наследственный РЖДТ** — НРЖДТ), обусловленные передачей дефектного гена CDH1, расположенного в хромосоме 16q22.1. Эта форма рака наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется ранней манифестацией (см. далее). Принимая во внимание сложности ранней диагностики РЖДТ, а также учитывая его крайне агрессивное течение и неблагоприятный прогноз, пациенты с подтвержденной мутацией CDH1 и семейным анамнезом могут являться кандидатами для выполнения профилактической гастрэктомии [14]. На фоне общего снижения заболеваемости РЖ удельный вес РЖДТ продолжает увеличиваться [15].

В отличие от РЖКТ при РЖДТ не выявлено стадийности поражения слизистой оболочки, предшествующего развитию злокачественного процесса, даже если имеется колонизация слизистой оболочки *H. pylori*. Еще одной особенностью

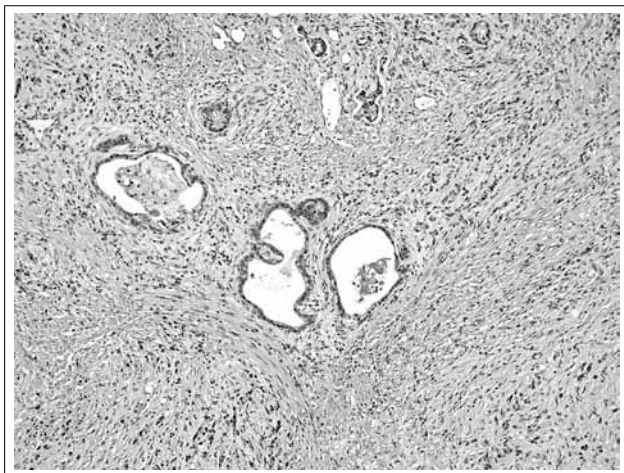


Рис. 2. Микрофотограмма. Рак желудка диффузного типа. Окраска гематоксилином и эозином (материал МНИОИ им. П.А. Герцена)

Fig. 2. Microscopy photo: diffuse type stomach cancer. Hematoxyline and eosine stain (data of Gertsen Moscow oncological research institute)

РЖДТ является мультифокальный характер поражения [16]. Для РЖДТ характерны диффузный инфильтративный рост и высокая частота развития карциноматоза брюшины. Опухоль этого типа чаще развивается у лиц молодого возраста и отличается агрессивным течением, низкой чувствительностью к химиотерапии и неблагоприятным прогнозом [17].

Предраковые заболевания и изменения

В контексте рассматриваемой проблемы следует разделять собственно факторы риска и предраковые заболевания или изменения, возникшие под воздействием факторов риска и являющиеся промежуточным звеном в процессе злокачественной трансформации нормальной слизистой оболочки желудка.

К основным предраковым заболеваниям желудка в настоящее время относят аденоматозные полипы (риск малигнизации 8–59%) и хронический атрофический гастрит (повышает риск развития заболевания в 3–18 раз), как типа А, так и типа В [18, 19].

Атрофический гастрит характеризуется прогрессирующей атрофией железистого эпителия с потерей обкладочных клеток, а также компенсаторным увеличением производства сывороточного гастрина, являющегося мощным индуктором пролиферации клеток эпителия желудка. Уменьшение количества нормальных экзокринных желез слизистой оболочки желудка вызывает гипохлоридрию (снижение выработки соляной кислоты), что приводит к повышению уровня pH в желудке. Аномально высокий уровень pH благоприятству-

ет колонизации слизистой оболочки микробными агентами, часть которых содержит нитратредуктазу, обеспечивающую процессы нитрозирования, вызывающие генетические изменения в клетке. На фоне атрофического гастрита также уменьшается количество эндокринных клеток, способствующих регенерации слизистой оболочки [20].

Именно на фоне атрофического гастрита, как правило, реализуется каскад патологических изменений, приводящих к РЖКТ.

Аденоматозные полипы (АП) составляют 6–10% всех полипов желудка. АП обычно возникают на фоне хронического атрофического гастрита. Они, как правило, одиночные, расположены в антральном отделе, изредка — в теле желудка и кардии, характеризуются небольшой частотой малигнизации. Риск малигнизации возрастает с увеличением размера полипа и неровности его контура, а также с нарастанием выраженности диспластических изменений [21].

Помимо атрофического гастрита и АП, вклад в развитие РЖ вносят язвенная болезнь желудка вследствие общности их этиологических факторов (заболеваемость выше в 1,8 раза), гипертрофическая гастропатия — болезнь Менетрие (риск малигнизации 2–15%) и иммунодефицитные состояния (гипогаммаглобулинемия) [22].

Непосредственно предраковыми изменениями слизистой оболочки являются кишечная метаплазия и дисплазия желудочного эпителия. Кишечная метаплазия — потенциально обратимое состояние, которое развивается в ответ на хроническую инфекцию *H. pylori*, рефлюкс желчи, воздействие ионизирующего излучения и другие повреждающие факторы. К предраку также относят дисплазию эпителия желудка различной степени тяжести, при этом тяжелая дисплазия является облигатным предраком и в некоторых странах (например, в Японии) ее рассматривают как ранний рак желудка и подвергают обязательному эндоскопическому лечению [23]. Вероятность малигнизации при легкой, умеренной и значительной степени выраженности дисплазии составляет 21, 33 и 57% соответственно. При исследовании препаратов, удаленных во время выполнения гастрэктомии по поводу рака, частота обнаружения дисплазии достигает 40% [24]. Согласно статистическим данным, в течение 20 лет РЖ развивается у 1 из 39 больных с кишечной метаплазией и у 1 из 19 — с дисплазией (HR 6,2 и 10,9 соответственно) [25]. Следует отметить, что роль предраковых изменений слизистой оболочки в патогенезе РЖ доказана только для его кишечного типа.

Факторы риска

Все факторы риска можно условно разделить на экзогенные и эндогенные (см. таблицу).

Классификация факторов риска развития рака желудка

Экзогенные факторы	Эндогенные факторы
Пищевые • избыточное потребление поваренной соли • копченое/соленое/вяленое мясо и мясные деликатесы • пищевые нитраты и нитрозосодержащие компоненты Инфекционные • <i>H. pylori</i> • вирус Epstein–Barr Факторы внешней среды и образа жизни • табакокурение • ожирение • низкий социальный статус • профессиональные вредности Ятрогенные • резекция желудка в анамнезе • лучевая/химиолучевая терапия по поводу лимфомы Ходжкина в детском и юношеском возрасте	Наследственные формы рака желудка • наследственный рак желудка диффузного типа • синдром фамильного рака желудка кишечного типа • синдром аденокарциномы желудка и полипоза проксимальных отделов желудка Отягощенный онкологический анамнез Наследственные синдромы, сопровождающиеся полипозом толстой кишки • семейный аденоматозный полипоз • наследственный неполипозный колоректальный рак • синдром Li Fraumeni • синдром Peutz–Jeghers • Группа крови A(II)

Экзогенные факторы риска

Пищевые факторы

К пищевым факторам, которые достоверно повышают риск развития РЖ, относят потребление чрезмерного количества поваренной соли, диету с высоким (более 30 г/сут) содержанием мясных продуктов, приготовленных с использованием соли, копчения, консервантов (processed meat), а также пищевые нитраты и нитрозосодержащие компоненты.

Известно, что потребление поваренной соли в больших количествах приводит к повреждению слизистой оболочки желудка, при этом повышается ее восприимчивость к воздействию других канцерогенных факторов. Избыточное потребление соленой пищи также ассоциировано с увеличением инфицированности *H. pylori*, а их синергическое взаимодействие вызывает ускорение процессов, приводящих к злокачественной трансформации слизистой оболочки желудка [26, 27].

Именно произошедшие в середине XX века изменения способов хранения продуктов и приготовления пищи, связанные с появлением бытовых холодильников, послужили первым толчком к последующему снижению заболеваемости РЖ [28].

Канцерогенными факторами принято считать также пищевые нитраты и нитрозосодержащие соединения, попадающие в организм человека из потребляемой пищи, алкоголя, табачного дыма и других источников окружающей среды. N-нитрозосоединения образуются после потребления нитратов, которые являются естественными компонентами пищевых продуктов, таких как овощи и картофель, а также используются в каче-

стве пищевых добавок при изготовлении некоторых сыров и колбасных изделий. Процесс всасывания нитратов происходит в желудке, в дальнейшем нитраты секретируются слюнными железами в составе слюны (в концентрированной форме), где происходит их восстановление до нитритов с помощью бактерий, обитающих в ротовой полости, которые содержат фермент нитратредуктазу. Нитриты могут также взаимодействовать с такими соединениями, как амины, амиды и аминокислоты, с образованием N-нитрозосоединений (нитрозаминов и нитрозамидов), которые обладают широким спектром биологических эффектов, основные из которых — канцерогенный, тератогенный и мутагенный.

Согласно результатам большого числа исследований, преобладание в рационе жареной пищи, обработанного мяса и рыбы (с низким содержанием овощей, фруктов, молока и витамина A), а также алкоголя было связано с повышением риска развития РЖ [29, 30]. Мета-анализ показал, что относительный риск развития РЖ, связанный с потреблением 30 г обработанного мяса в день (примерно половина средней порции), составил 1,15 (95% CI 1.04–1.27) [31].

Однако существуют пищевые факторы, способные снизить риск развития РЖ, — свежие овощи и фрукты [32]. Считается, что их протективный эффект связан с высоким содержанием витамина C, который уменьшает образование N-нитрозосоединений. К продуктам, снижающим риск развития злокачественных новообразований желудка, относят также продукты, содержащие пищевые волокна и антиоксиданты (β -каротин) [33]. Кроме того, показано, что риск развития РЖКТ, в том числе ассоциированного с инфек-

цией *H. pylori*, может быть снижен на фоне регулярного применения нестероидных противовоспалительных препаратов [34].

Инфекционные факторы

К инфекционным факторам относят инфекцию *H. pylori* и вирус *Epstein–Barr* (EBV). Роль *H. pylori* в этиологии РЖ была подтверждена результатами многочисленных экспериментальных, эпидемиологических и проспективных исследований. По данным ВОЗ, инфекция *H. pylori* относится к канцерогенам 1-й группы [35]. *H. pylori* тропен к слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Особенность этого микроорганизма состоит в способности повреждать слизистую оболочку желудка путем высвобождения ферментов и токсинов и тем самым повышать уязвимость слизистой оболочки желудка к кислотно-пептическому повреждению. Кроме того, иммунный ответ организма на *H. pylori* вызывает воспалительную реакцию, которая в свою очередь усугубляет повреждение ткани.

Хроническое воспаление, индуцированное *H. pylori*, приводит к нарушению секреторной функции желудка разной степени выраженности и развитию хронического гастрита. Считается, что именно *H. pylori* является причиной перехода от хронического воспаления к атрофии и последующей метаплазии. Запуск процесса канцерогенеза связан, предположительно, с окислительным стрессом, обусловленным индукцией синтеза оксида азота в ответ на воспаление, обусловленное наличием инфекции *H. pylori*. Оксид азота может вызвать повреждение ДНК эпителиальных клеток, что ведет к активации каскада последовательных предраковых изменений слизистой оболочки желудка: хронический активный гастрит без атрофии → хронический атрофический гастрит → кишечная метаплазия (полная, неполная) → дисплазия → инвазивный рак [36].

Существует четыре серотипа *H. pylori* в зависимости от выработки микроорганизмами вакуолизирующего цитотоксина VacA и цитотоксина-ассоциированного белка CagA: серотип I (CagA+, VacA+), серотип Ia (CagA+, VacA–), серотип Ib (CagA–, VacA+), серотип II (CagA–, VacA–) [37].

H. pylori может транслоцировать белок CagA в клетки желудочного эпителия. После транслокации CagA способен активировать или инактивировать некоторые специфические внутриклеточные сигнальные пути клетки хозяина. CagA нарушает механизмы, поддерживающие нормальную эпителиальную дифференцировку, включая адгезию клеток, поляриность клеток и ингибирование миграции. Следствием этого может быть злокачественная трансформация клеток желудочного эпителия. Наиболее онкогенны серотипы I и Ia. Определение серотипа штаммов *H. pylori* у инфицированных лиц имеет важное прогности-

ческое значение, так как у пациентов, у которых выявлены CagA(+)–штаммы *H. pylori*, риск развития язвенной болезни и РЖ значительно выше, чем у инфицированных CagA(–)–штаммами [38].

Цитотоксин VacA ведет себя как пассивный переносчик мочевины, который потенциально способен увеличить проницаемость желудочного эпителия для мочевины, тем самым создавая благоприятную среду для инфицирования *H. pylori*.

Хроническая инфекция *H. pylori* и вызываемый ею атрофический гастрит достоверно повышают риск развития РЖ обоих типов, а эрадикационная терапия снижает этот риск. Однако возникновение опухоли в желудке нельзя объяснить воздействием только инфекционного фактора. Известно, что РЖ развивается у очень небольшого процента лиц, инфицированных *H. pylori*. Заболеваемость по регионам также не совпадает с инфицированностью (самая высокая инфицированность в Африке, где низкая заболеваемость РЖ) [39]. Наконец, парадоксальным является тот факт, что среди больных с дуоденальными язвами, вызванными *H. pylori*, заболеваемость РЖ не повышается или даже снижается. Степень вирулентности различных штаммов *H. pylori*, а также полиморфизм генов цитокинов хозяина непосредственно влияют на исходы *H. pylori*-инфекции, включая малигнизацию. Все это свидетельствует о том, что РЖ — полиэтиологичное заболевание, возникающее при одновременном воздействии и взаимодействии множества факторов, одним из которых может быть данный инфекционный агент.

Вторым инфекционным фактором, который может быть ответствен за развитие РЖ, является EBV: ДНК этого вируса обнаруживают у 5–10% больных РЖ [40]. EBV-ассоциированный РЖ имеет клинические особенности: чаще развивается у мужчин, локализуется преимущественно в кардии или теле желудка, реже метастазирует в лимфатические узлы [41]. У больных EBV-ассоциированным раком РЖ чаще выявляют его диффузный тип. Однако прогноз при EBV-ассоциированном РЖ все же лучше, чем при других формах.

Факторы внешней среды и образа жизни

К факторам внешней среды и образа жизни относят курение табака (в 1,5 раза повышает риск развития РЖ), ожирение (OR1,22 при BMI>25), низкий социальный статус и ряд профессиональных вредностей, в частности связанные с добычей угля, производством резины и металла [42].

Риск развития РЖ может повышаться в результате медицинских воздействий. Одним из основных **ятрогенных факторов** является резекция желудка в анамнезе, при этом злокачественная трансформация после резекции желудка по Бильрот II наблюдается чаще, чем после резекции по Бильрот I [43]. Это может быть связано

с рефлюксом желчи и панкреатического сока, изменяющих pH в желудке и способствующих поддержанию хронического воспаления слизистой оболочки. Риск развития РЖ возрастает с увеличением времени, прошедшего после оперативного вмешательства.

Длительный (в течение нескольких лет) прием ингибиторов протонной помпы и H₂-блокаторов, а также лучевое воздействие на брюшную полость по поводу лимфомы Ходжкина, особенно в сочетании с прокарбазином (OR=77,5), также являются ятрогенными факторами развития РЖ [44].

Эндогенные факторы риска

Строго наследственными формами РЖ в настоящее время считают три генетических синдрома:

1) НРЖДТ, вызываемый мутациями гена CDH1, который отвечает за экспрессию белка межклеточных контактов E-кадгерина (данная форма РЖ рассмотрена выше);

2) синдром GAPPs (от англ. — gastric adenocarcinoma & proximal polyposis of the stomach);

3) синдром семейного РЖ кишечного типа (FIGC).

Наиболее тяжелым из этих синдромов является НРЖДТ, при котором вероятность развития РЖ в течение жизни превышает 80%. Средний возраст больных, в котором возникает опухоль при НРЖДТ, составляет 38 лет. Одной из наиболее вероятных генетических основ данного синдрома является мутация гена CDH1, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу [45].

Согласно международным рекомендациям 2015 г., НРЖДТ можно заподозрить при наличии одного из следующих критериев: если имеется как минимум два случая развития РЖ в семье, из которых хотя бы в одном возник РЖДТ; если РЖДТ развился у пациента в возрасте до 40 лет; если имеется сочетание РЖДТ и долькового рака молочной железы у одной больной или у близких родственников при возникновении любой из этих опухолей в возрасте до 50 лет.

Данная форма наследственного РЖ характеризуется ранней манифестацией, агрессивным

течением и крайне неблагоприятным прогнозом. Сочетание клинических критериев НРЖДТ и подтвержденной мутации CDH1 может явиться показанием к выполнению профилактической гастрэктомии в молодом возрасте [46].

Синдром GAPPs обусловлен развитием полипоза фундальных желез в проксимальной части желудка без поражения двенадцатиперстной и толстой кишки. Тип наследования данной патологии аутосомно-доминантный, однако характерна неполная пенетрантность. Рак при этой наследственной патологии локализуется исключительно в проксимальной части желудка [47].

Наличие синдрома FIGC у пациента с отягощенным семейным анамнезом по РЖ следует заподозрить при выявлении опухоли кишечного типа и отсутствии полипов в желудке [48]. Тип наследования данной патологии также аутосомно-доминантный. Генетические нарушения, ответственные за развитие двух последних синдромов, не установлены.

Риск развития РЖ повышен при наследственных синдромах, сопровождающихся полипозом кишечника: семейном аденоматозном полипозе, наследственном неполипозном колоректальном раке (до 10%), синдроме Li Fraumeni, синдроме Peutz–Jeghers и других [49–50]. При наблюдении за этими больными необходимы не только исследование толстой кишки, но и выполнение гастроскопии.

Заключение

Таким образом, РЖ — полиэтиологичное заболевание, развивающееся под воздействием и при взаимодействии различных факторов риска, как внешних, так и внутренних. Это одна из немногих форм рака, в развитии которой была доказана роль инфекционных агентов. Две основные формы РЖ (кишечного типа и диффузного типа) имеют различный патогенез и факторы риска. Оценка факторов риска позволяет осуществлять профилактику данного заболевания и формировать группы риска для регулярного эндоскопического исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2):87-108.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0. IARC CancerBase No. 11. Edited by Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Prevalence Worldwide in 2012. IARC, Section of Cancer Surveillance (5/5/2017). http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
3. GLOBOCAN 2012: Stomach Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. IARC, Section of Cancer Surveillance (5/5/2017) http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

4. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2017 [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) / ed.: A.D. Kaprin, V. V. Starinsky, G.V. Petrova. M, 2017.].
5. Siewert J.R., Böttcher K., Roder J.D. et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. Br J Surg 1993 Aug;80(8):1015-8.
6. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. Acta Pathol Microbiol Scand 1965;64:31-49.
7. Correa P., Cuello C., Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Columbian migrants. J National Cancer Institute 1970; 44: 297.
8. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process — First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992; 52:6735.
9. Henson D.E., Dittus C., Younes M. et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. Arch Pathol Lab Med 2004; 128:765.
10. Blot W.J., Devesa S.S., Kneller R.W. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991; 265:1287.
11. Yashiro M., Chung Y.S., Nishimura S. et al. Establishment of two new scirrhous gastric cancer cell lines: analysis of factors associated with disseminated metastasis. Br J Cancer 1995; 72:1200.
12. Graziano F., Humar B., Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. Ann Oncol 2003; 14:1705.
13. Humar B., Graziano F., Cascinu S. et al. Association of CDH1 haplotypes with susceptibility to sporadic diffuse gastric cancer. Oncogene 2002; 21:8192.
14. Caldas C., Carneiro F., Lynch H.T. et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. J Med Genet 1999; 36:873.
15. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? Dig Dis Sci 2011; 56:1585.
16. Oliveira C., Seruca R., Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. Int J Surg Pathol 2006; 14:21.
17. Yashiro M., Chung Y.S., Nishimura S. et al. Establishment of two new scirrhous gastric cancer cell lines: analysis of factors associated with disseminated metastasis. Br J Cancer 1995; 72:1200.
18. Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al. Gastric precancerous process in a high risk population: Cross sectional studies. Cancer Res 1990; 50:4731.
19. Nakamura T., Nakano G. Histopathological classification and malignant changes in gastric polyps. J Clin Pathol 1985; 38:754.
20. Genta R.M. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. Gut 1998; 43 (Suppl 1):S35.
21. Kolodziejczyk P., Yao T., Oya M. et al. Long-term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation. An immunohistochemical and histochemical analysis. Cancer 1994; 74:2896.
22. Rollag A., Jacobsen C.D. Gastric ulcer and risk of cancer. A five-year follow-up study. Acta Med Scand 1984; 216:105.
23. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma - 2nd English edition. Gastric Cancer 1998; 1(1):10-24.
24. Rugge M., Farinati F., Baffa R. et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Gastroenterology 1994; 107:1288.
25. Song H., Ekheden I.G., Zheng Z. et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. Br Med J 2015; 351: h3867.
26. Shikata K., Kiyohara Y., Kubo M. et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. Int J Cancer 2006; 119:196.
27. Peleteiro B., Lopes C., Figueiredo C., Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. Br J Cancer 2011; 104:198.
28. Park B., Shin A., Park S.K. et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. Cancer Causes Control 2011; 22:1497.
29. González C.A., Jakszyn P., Pera G. et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst 2006; 98:345.
30. Zhu H., Yang X., Zhang C. et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. PLoS One 2013 Aug 14;8(8): e70955.
31. Larsson S.C., Orsini N., Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2006; 98:1078.
32. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer 2007; 10:75.
33. Zhang Z., Xu G., Ma M. et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. Gastroenterology 2013; 145:113.
34. Wu C.Y., Wu M.S., Kuo K.N. et al. Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Helicobacter pylori-infected patients. J Clin Oncol 2010; 28:2952.
35. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Vol 61 of IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994 Prevalence Worldwide in 2012. IARC, Section of Cancer Surveillance (5/5/2017). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol61/index.php>
36. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res 1988; 48: 3554.
37. Пасечников В.Д., Чуков С.З. Определяют ли факторы вирулентности *H. pylori* характер гастродуоденальной патологии? Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2001;9(2, Suppl 13):74-81 [Pasechnikov V.D. Chukov S.Z. Do *H. pylori* virulence factors determine the pattern of gastroduodenal diseases? Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2001; 9(2, Suppl 13):74-81].
38. Rudi J., Rudy A., Maiwald M. et al. Direct determination of Helicobacter pylori vacA genotypes and cagA gene in gastric biopsies and relationship to gastrointestinal diseases. Am J Gastroenterol 1999; 94, 6:1525.
39. Holcombe C. Helicobacter pylori: the African enigma. Gut 1992; 33:429.
40. Boysen T., Mohammadi M., Melbye M. et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. Br J Cancer 2009; 101:530.
41. Kusano M., Toyota M., Suzuki H. et al. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. Cancer 2006; 106:1467.
42. Yang P., Zhou Y., Chen B. et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer 2009; 45:2867-73.
43. Takeno S., Hashimoto T., Maki K. et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. World J Gastroenterol 2014; 20:13734.
44. Morton L.M., Dores G.M., Curtis R.E. et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013; 31:3369.
45. Hansford S., Kaurah P., Li-Chang H. et al. Hereditary

- Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. JAMA Oncol 2015; 1:23.
46. *Van der Post R.S., Vogelaar I.P., Carneiro F.* et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. J Med Genet 2015; 52:361.
47. *Worthley D.L., Phillips K.D., Wayte N.* et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. Gut 2012; 61:774.
48. *Corso G., Roncalli F., Marrelli D.* et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. Biomed Res Int 2013; 2013:385132.
49. *Alexander J.R., Andreas J.M., Buchi K.* et al. High prevalence of adenomatous polyps of the duodenal papilla in familial adenomatous polyposis. Dig Dis Sci 1989, 34: 167.
50. *Vasen H.F., Wijnen J.T., Khan M.* et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology 1996; 110:1020.

Тотальная колэктомия с лимфодиссекцией в объеме D3 при колоректальном раке, развившемся на фоне воспалительных заболеваний кишечника, безопасна и онкологически эффективна (исследование случай — контроль)

П.В. Царьков¹, И.А. Тулина¹, С.К. Ефетов¹, Ю.Е. Киценко¹, Д.Н. Федоров²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», г. Москва, Российская Федерация

Safety and efficacy of total colectomy with D3 lymph node dissection at colorectal cancer, developed at inflammatory bowel diseases (case control study)

P.V. Tsarkov¹, I.A. Tulina¹, S.K. Efetov¹, Yu.E. Kitsenko¹, D.N. Fedorov²

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Federal state government-financed institution «Petrovsky National Research Center of Surgery», Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Сравнить результаты радикального хирургического лечения пациентов со sporadическим колоректальным раком и раком толстой кишки, развившимся на фоне неспецифических воспалительных заболеваний кишечника (НВЗК).

Материал и методы. В первую группу включены пациенты с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, во вторую — пациенты со sporadическим колоректальным раком по принципу случай—контроль в соотношении 1:3 по совпадению стадии и локализации опухоли.

Результаты. Выбраны 6 пациентов с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, в первую группу и 18 пациентов со sporadическим колоректальным раком во вторую. В первой группе отмечена

Aim of investigation. To compare results of radical surgery in IBD-associated colorectal cancer (IBD-CRC) and sporadic colorectal cancer (spCRC) patients.

Material and methods. The main group included retrospective cases of IBD-CRC with total colectomy and D3 lymph node (LN) dissection. The control group included matched cases of spCRC in 1:3 ratio according to localization and stage.

Results. Overall 6 IBD-CRC and 18 spCRC patients were matched. IBD-CRC patients had longer operation time (313 ± 37 vs 240 ± 16 min, $p=0.05$), while there was no significant difference in mean volume of blood loss and postoperative stay duration (383 ± 145 and 186 ± 29 ml, $p=0.24$; 15.7 ± 3.2 and 14.1 ± 0.9 days, $p=0.5$ respectively). IBD-CRC patients spent longer time in ICU than

Киценко Юрий Евгеньевич — ассистент кафедры колопроктологии и эндоскопической хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: yury@kitsenko.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Kitsenko Yury Ye. — assistant-professor, chair of coloproctology and endoscopic surgery, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: yury@kitsenko.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld. 1

Поступила: 28.06.2017 / Received: 28.06.2017

большая длительность операции (313 ± 37 и 240 ± 16 мин соответственно, $p=0,05$), но объем средней кровопотери и послеоперационный койко-день не различались (383 ± 145 и 186 ± 29 мл, $p=0,24$; $15,7 \pm 3,2$ и $14,1 \pm 0,9$ дня соответственно, $p=0,5$). Пациенты первой группы дольше находились в отделении реанимации и интенсивной терапии ($2,3 \pm 0,6$ и $1,17 \pm 0,2$ дня, $p=0,02$) и у них дольше восстанавливалась перистальтика ($2,0 \pm 0,4$ и $1,3 \pm 0,1$ дня, $p=0,02$), хотя первые газы и кал отходили одновременно у больных обеих групп ($2,5 \pm 1,4$ и $2,1 \pm 0,6$ дня, $p=0,5$; $4,2 \pm 3,4$ и $2,4 \pm 0,7$ дня, $p=0,3$). Патоморфологические характеристики опухолей в группах не различались. Среднее число лимфатических узлов у пациентов первой и второй групп составило 39 ± 16 и 30 ± 5 ($p=0,6$), а частота их поражения — 33,3% в обеих группах. Средняя продолжительность наблюдения $27,3 \pm 5,3$ мес. Отдаленные метастазы выявлены у 33,3 и 16,7% ($p=0,4$) больных соответственно, местных рецидивов не отмечено.

Заключение. Значимых морфологических различий между НВЗК-ассоциированным и спорадическим колоректальным раком не установлено. Результаты колэктомии с лимфодиссекцией в объеме D3, выполненной пациентам с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, схож с результатами операций, проведенных при спорадическом раке толстой кишки.

Ключевые слова: неспецифические воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак, расширенная лимфодиссекция.

spCRC (2.3 ± 0.6 and 1.17 ± 0.2 days, $p=0.02$) and had later bowel peristalsis restoration (2.0 ± 0.4 and 1.3 ± 0.1 days, $p=0.02$), however, time to first gas and stool discharge via stoma didn't differ (2.5 ± 1.4 and 2.1 ± 0.6 days, $p=0.5$; 4.2 ± 3.4 and 2.4 ± 0.7 days, $p=0.3$). Tumor grade, histological type and adenoma rate didn't differ between groups. Average number of involved LN in IBD-CRC and spCRC was 39 ± 16 and 30 ± 5 ($p=0.6$). The rate of metastatic LN was 33.3% in both groups. The mean follow-up time was 27.3 ± 5.3 months. Distant metastases were detected in 33.3% and 16.7% of IBD-CRC and spCRC cases respectively ($p=0.4$), without local recurrence in both groups.

Conclusion. Tumor and LN characteristics in spCRC and IBD-CRC were similar, therefore radical surgery with extended LN dissection is recommended for IBD-CRC patients.

Key words: inflammation bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, colorectal cancer, extended lymphadenectomy.

Для цитирования: Царьков П.В., Тулина И.А., Ефетов С.К., Киценко Ю.Е., Федоров Д.Н. Тотальная колэктомия с лимфодиссекцией в объеме D3 при колоректальном раке, развившемся на фоне воспалительных заболеваний кишечника, безопасна и онкологически эффективна: (исследование случай–контроль). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):87-95
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-87-95

For citation: Tsarkov P.V., Tulina I.A., Efetov S.K., Kitsenko Yu.E., Fedorov D.N. Safety and efficacy of total colectomy with D3 lymph node dissection at colorectal cancer, developed at inflammatory bowel diseases (case control study). Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(6):87-95
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-87-95

Актуальность

Риск развития колоректального рака у больных с длительно существующими *неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника* (НВЗК) выше, чем у лиц, не имеющих таких заболеваний, и возрастает с увеличением длительности анамнеза заболевания. В настоящее время у пациентов, у которых язвенный колит наблюдается в течение 10 лет, вероятность развития рака толстой кишки составляет 1,5%, а при длительности анамнеза заболевания 30 лет — 15,8% [1]. Результаты единственного популяционного исследования, проведенного в США, свидетельствуют о том, что клинические проявления и исходы рака толстой кишки, возникшего на фоне НВЗК, в целом не отличаются от таковых спорадического колоректального рака [2]. Тем не

менее опубликованных данных по данному вопросу недостаточно для того, чтобы сделать выводы о наличии или отсутствии особенностей клинической картины и течения колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК. Так, согласно данным, полученным японскими исследователями, выживаемость пациентов при III стадии колоректального рака, возникшего на фоне НВЗК, ниже, чем при спорадическом колоректальном раке, что может быть связано с более старшим возрастом пациентов и особенностями протоколов лечения до 1990 г. [3]. Вопрос о необходимости и возможности применения специальных протоколов, в том числе хирургического лечения колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК, недостаточно освещен: лишь в единичных публикациях предложены алгоритмы выбора объема вмешательства при хирургическом лечении злокачественных

новообразований толстой кишки на фоне язвенно-колита и болезни Крона [4].

Цель исследования — сравнить непосредственные и отдаленные результаты радикального лечения больных колоректальным раком, развившимся на фоне язвенного колита и болезни Крона, и пациентов со sporadическим раком толстой кишки.

Материал и методы исследования

Для формирования выборки использована проспективно собираемая база данных о пациентах, находившихся на лечении в Клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» и отделении колопроктологии ФГБУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского».

Для анализа были отобраны пациенты, соответствовавшие следующим критериям включения:

- наличие первичного аденогенного колоректального рака I–III стадии согласно результатам послеоперационного патоморфологического исследования, в том числе первично-множественного синхронного поражения;
- выполнение планового радикального хирургического лечения с расширенной лимфодиссекцией в объеме D3 согласно классификации Японского общества по изучению колоректального рака [5].

Для проведения исследования случай—контроль из полученной выборки пациентов в первую группу были отобраны больные, у которых колоректальный рак возник на фоне язвенного колита или болезни Крона, во вторую группу — пациенты со sporadическим колоректальным раком. После этого из второй группы по принципу случай—контроль попарно отобраны пациенты, соответствовавшие больным из первой группы по стадии и локализации новообразования (в случае первично-множественного синхронного рака учитывали локализацию всех новообразований). Отбор пациентов производили в соотношении 1:3, т.е. к одному больному первой группы были подобраны три соответствующих пациента из второй группы.

Оценке подвергали интра-, послеоперационные и отдаленные результаты, а также результаты патоморфологических исследований и общие демографические данные.

На интраоперационном этапе сравнение проведено по следующим параметрам: длительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, наличие интраоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде проведено сравнение длительности пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также в стационаре после операции, частоты возникновения и характера послеоперационных осложнений, сроков до удаления дренажа

из брюшной полости, восстановления активности кишечника (появление перистальтики, отхождение газов и кала), продолжительности проведения инфузионной терапии. Осложнения были сгруппированы согласно классификации хирургических осложнений Clavien—Dindo [6].

При оценке результатов патоморфологических исследований учитывали следующие данные: степень дифференцировки аденокарциномы [7]: G1 — высокодифференцированная, G2 — умеренно дифференцированная, G3 — низкодифференцированная, наличие слизееобразования, наличие тубуловорсинчатых аденом толстой кишки. Важной частью патоморфологического исследования является оценка общего количества выявленных лимфатических узлов и количества пораженных метастатическими клетками лимфатических узлов, которые разделяют по порядкам согласно классификации Японского общества по изучению колоректального рака: 1-го порядка — параколические, 2-го порядка — промежуточные, 3-го порядка — апиальные [5].

В качестве отдаленных результатов оценена частота местного рецидивирования и отдаленного метастазирования.

Особенности хирургической тактики

Хирургическая тактика при sporadическом колоректальном раке и раке толстой кишки, развившемся на фоне НВЗК, имеет определенные различия.

Согласно современным стандартам, объем резекции кишки при sporadическом раке ободочной кишки составляет не менее 10 см проксимальнее и дистальнее опухоли, а при раке прямой кишки — не менее 2 см дистальнее опухоли с выполнением тотальной либо парциальной мезоректумэктомии. При этом обязательно требуются сохранение целостности мезоколической и/или мезоректальной фасции, а также использование техники «no-touch» [8, 9]. Лимфодиссекция в объеме D3 подразумевает удаление вместе с препаратом параколических, промежуточных и апиальных лимфатических узлов по ходу питающих опухоль основных сосудов [10]. При раке левой половины ободочной кишки и прямой кишки таковым является нижняя брыжеечная артерия, при раке правых отделов ободочной кишки — верхняя брыжеечная артерия. При локализации новообразования в поперечной ободочной кишке лимфодиссекцию выполняют по обеим указанным артериям.

При колоректальном раке, развившемся на фоне язвенного колита или болезни Крона, объем лимфодиссекции соответствовал таковому при sporadическом колоректальном раке, однако из-за наличия фонового воспалительного заболевания кишечника требовалась резекция кишки в объеме тотальной либо субтотальной колэктомии.

У большей части пациентов с язвенным колитом в случае отсутствия противопоказаний возможно одновременное формирование илеорезервуара. При болезни Крона выполняли резекцию кишки, несущей опухоль, а также при необходимости — пораженных участков кишки в пределах здоровых тканей.

Статистический анализ

Использованы следующие методы статистической обработки:

- прямое сравнение средних величин и стандартного отклонения;
- U-критерий Манна—Уитни для сравнения выборок параметров в первой и второй группах;
- корреляционный анализ с оценкой коэффициента корреляции Пирсона r : при значении $r > 0,7$ корреляцию считали сильной, $0,7 > r > 0,5$ — средней, $r < 0,5$ — слабой.

Результат признавали статистически достоверным при $p < 0,05$.

Результаты исследования

За период с 2008 по 2016 г. из базы данных согласно критериям включения были первично отобраны 986 пациентов. Из них 6 больным была произведена радикальная операция с выполнением расширенной лимфодиссекции в объеме D3 по поводу колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК (первая группа). Язвенный колит был диагностирован у 4 пациентов, болезнь Крона — у 2. Соотношение мужчины: женщины составило 4:2. Средний возраст, в котором отмечено первое проявление заболевания, $43,8 \pm 6,6$ года. Средняя продолжительность консервативного лечения в стационарах гастроэнтерологического профиля и амбулаторно-поликлинических учреждениях составила $95,8 \pm 37,3$ мес. Консервативная терапия у данных пациентов включала гормональный препарат (преднизолон) и месалазин (салофальк), при лечении одного больного применяли азатиоприн.

У остальных 980 пациентов оперативное вмешательство выполнено по поводу sporadического колоректального рака. Из них были отобраны 18 пациентов согласно описанным выше критериям случай—контроль в соотношении 1:3 (вторая группа). В данной группе соотношение мужчины: женщины составило 10:8.

На момент выполнения операции средний возраст пациентов с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, был значительно меньше, чем больных sporadическим колоректальным раком ($53,8 \pm 4,8$ и $67,8 \pm 2,3$ года соответственно; $p = 0,008$). Значимых различий между первой и второй группами по индексу массы тела ($25,0 \pm 2,4$ и $28,1 \pm 0,8$; $p = 0,12$) и полу ($0,67 \pm 0,2$ и $0,56 \pm 0,12$; $p = 0,65$) не выявлено.

Непосредственные результаты

В первой группе были выполнены следующие оперативные вмешательства: колпроктэктомия с концевой илеостомой ($n=1$), колпроктэктомия с J-образным илеорезервуаром ($n=3$), субтотальная колэктомия с формированием илеоректального анастомоза ($n=2$).

Лапароскопически оперативное вмешательство выполнено у одного больного (16,7%) первой группы и 5 (27,8%) больных второй группы. Конверсий доступа не отмечено.

У одного пациента первой группы выявлена ятрогенная перфорация толстой кишки. Дефект стенки кишки ушит узловым швом, в дальнейшем скомпрометированный участок удален вместе с препаратом. Во второй группе интраоперационных осложнений не отмечено.

Средняя продолжительность оперативных вмешательств в первой группе была значительно больше, чем во второй (313 ± 37 и 240 ± 16 мин соответственно; $p = 0,05$). Средний объем кровопотери значительно не различался (383 ± 145 и 186 ± 29 мл; $p = 0,24$).

Результаты раннего послеоперационного периода

Пациенты первой группы находились в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции значительно дольше, чем пациенты второй группы ($2,3 \pm 0,6$ и $1,17 \pm 0,2$ сут соответственно; $p = 0,02$). Более длительное лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии коррелировало с развитием осложнений в послеоперационном периоде ($r = 0,4$; $p = 0,05$, степень корреляции слабая). Пациенты, оперированные по поводу колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК, несколько дольше находились в стационаре после операции, чем пациенты, проходившие лечение по поводу sporadического рака толстой кишки, однако различия были незначимыми ($15,7 \pm 3,2$ и $14,1 \pm 0,9$ сут соответственно; $p = 0,5$).

Всего осложнения отмечены у 7 больных из 24 (3 в первой и 4 во второй группах). Повторное оперативное вмешательство в условиях операционной не потребовалось ни одному больному. В первой группе возникли два осложнения II степени согласно классификации Clavien—Dindo и одно — IIIa степени, во второй группе отмечены одно осложнение I степени и три — II степени.

Средний срок удаления дренажей из брюшной полости у пациентов второй группы составил $9,1 \pm 0,8$ сут, что было несколько больше, чем у больных первой группы ($7,8 \pm 0,3$ сут; $p = 0,17$). Длительное наличие дренажной трубки также коррелировало с возникновением осложнений ($r = 0,41$; $p = 0,05$, степень корреляции слабая).

У пациентов первой группы восстановление перистальтики кишечника происходило значительно позже, чем у пациентов второй группы ($2,0 \pm 0,4$

Таблица 1

Патоморфологические характеристики удаленных препаратов

Характеристика	Первая группа (n=6)	Вторая группа (n=18)	p
Дифференцировка опухоли:			
G1	2 (33)	7 (39)	0,8
G2	3 (50)	9 (50)	1,0
G3	1 (17)	2 (11)	0,7
Слизеобразование	3 (50)	7 (39)	0,7
Тубуловорсинчатые аденомы	3 (50)	6 (33)	0,5
Среднее количество выявленных лимфатических узлов:			
общее	39±16	30±5	0,5
узлов 1-го порядка	26±13	16±2,5	0,2
узлов 2-го порядка	10±5	9±2	0,8
узлов 3-го порядка	3±2	5±2	0,5
Среднее количество пораженных лимфатических узлов:			
общее	0,5±0,4	0,6±0,3	0,8
узлов 1-го порядка	0,5±0,4	0,6±0,3	0,9
узлов 2-го порядка	0	0,1±0,1	0,6
узлов 3-го порядка	0	0	—
Число больных с пораженными лимфатическими узлами:			
общее	2 (33)	6 (33)	0,8
с узлами 1-го порядка	2 (33)	6 (33)	0,9
с узлами 2-го порядка	0	1 (6)	0,6
с узлами 3-го порядка	0	0	—

Примечание. Результаты приведены в виде: «абсолютное значение» или «среднее значение ± стандартное отклонение», в скобках — процентное отношение к общему количеству в группе.

и $1,3 \pm 0,1$ сут; $p=0,02$). Однако по времени до первого отхождения газов и кала достоверных различий между первой и второй группами не выявлено ($2,5 \pm 0,6$ и $2,1 \pm 0,1$ сут, $p=0,5$; $4,2 \pm 1,4$ и $2,4 \pm 0,2$ сут, $p=0,3$ соответственно).

Активную инфузионную терапию пациентам первой группы проводили в течение незначительно большего периода времени, чем пациентам второй группы ($9,3 \pm 2,3$ и $7,1 \pm 0,5$ сут; $p=0,37$). Необходимость длительного внутривенного введения больших объемов растворов коррелировала с отсроченным восстановлением перистальтики ($r=0,6$; $p<0,01$, степень корреляции средняя) и резко ограниченной возможностью приема жидкости внутрь.

Результаты патоморфологических исследований

Патоморфологическое исследование удаленных препаратов не показало значимых различий между пациентами, оперированными по поводу колоректального рака, развившегося на фоне НВЗК, и больными со sporadическим колоректальным раком по степени дифференцировки опухоли, слизеобразованию, наличию тубуловорсинчатых аденом в препарате, а также общему количеству

лимфатических узлов в препарате и количеству пораженных лимфатических узлов 1–3-го порядка (табл. 1). Феномен skip-метастазирования не отмечался. Более подробные данные о пациентах первой группы с указанием исходов заболевания представлены в табл. 2.

Отдаленные результаты

В отдаленном периоде обследованы все пациенты (средняя продолжительность наблюдения $27,3 \pm 5,3$ мес), из них 4 пациента в настоящее время уже пережили 5-летний срок. В послеоперационном периоде адъювантная химиотерапия была проведена в первой группе 2 (33%) больным по схеме FOLFOX-6, во второй — 8 (44%) пациентам по схемам FOLFOX-6 и XELOX.

Согласно результатам обследований, в первой группе из 6 пациентов у 4 не отмечено признаков рецидива заболевания. У одного больного при плановом обследовании, проведенном через 5 мес после субтотальной колэктомии по поводу рака сигмовидной кишки III стадии, развившегося на фоне болезни Крона, диагностировано билобарное метастатическое поражение печени, в связи с чем в настоящее время он получает химиотерапевтическое лечение по схеме FOLFOX-6. Еще у одной

Таблица 2

Результаты патоморфологических исследований препаратов и исход заболевания в первой группе

№	Т	N	Тип	G	ТВА	ЛУ			СО	Исход	Время наблюдения или до исхода, мес
						1-й	2-й	3-й			
1	3	0	ЯК	2	0	78/0	10/0	8/0	Да	Нет рецидива	100
2	3	0	ЯК	3	1	5/0	0/0	0/0	Да	Метастазы, умерла	55
3	2	0	ЯК	1	0	2/0	0/0	0/0	Нет	Нет рецидива	28
4	3	0	БК	1	1	7/0	3/0	1/0	Нет	Нет рецидива	36
5	3	1a	БК	2	1	57/1	15/0	0/0	Нет	Метастазы, жив	18
6	3	1b	ЯК	2	0	9/3	33/0	6/0	Да	Нет рецидива	6

Примечание. Т — стадия Т, N — стадия N, тип — тип НВЗК, ЯК — язвенный колит, БК — болезнь Крона, ЛУ — лимфатические узлы (общее количество исследованных/общее количество пораженных), 1–3-й — порядок ЛУ, G — степень дифференцировки аденокарциномы, ТВА — тубуловорсинчатые аденомы, СО — слизевобразование.

больной через 5 лет после тотальной колпроктэктомии с формированием J-образного илеорезервуара по поводу рака прямой кишки ПА стадии и ворсинчатой аденомы печеночного изгиба ободочной кишки с дисплазией II степени, развившихся на фоне язвенного колита, диагностированы множественные метастазы в легких и метастаз в головном мозге. Оперативное вмешательство по поводу метастатического поражения не производили, через 2 мес после обнаружения рецидива заболевания больная умерла от прогрессии заболевания. Это единственный случай летального исхода среди пациентов обеих групп.

Во второй группе из 18 пациентов отдаленные метастазы были выявлены у 3 (17%): у 2 — метастазы в печени, у одного — в большом сальнике. Средний срок до момента выявления метастатического очага составил $3,7 \pm 1,5$ (1–6) мес.

Развитие местных рецидивов в обеих группах не зафиксировано.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследования демонстрируют техническую возможность и выполнимость лимфодиссекции в объеме D3 у пациентов с НВЗК-ассоциированным колоректальным раком. Оперативные вмешательства в объеме тотальной/субтотальной колэктомии с расширенной лимфодиссекцией при раке толстой кишки, развившемся на фоне НВЗК, не приводят к увеличению частоты послеоперационных осложнений и длительности пребывания пациентов в стационаре, хотя в непосредственном послеоперационном периоде могут потребоваться более тщательное наблюдение за такими больными и более интенсивная терапия.

Установлена схожесть патоморфологических характеристик аденокарцином, возникших на фоне НВЗК, и спорадических аденокарцином.

Впервые у пациентов с НВЗК-ассоциированным колоректальным раком детально описано общее количество выявленных и количество пораженных лимфатических узлов по порядкам согласно классификации Японского общества по изучению колоректального рака, что можно сделать только при исследовании препарата, полученного при выполнении лимфодиссекции в объеме D3. Колоректальный рак, возникший на фоне НВЗК, не отличается более «агрессивными» характеристиками первичной опухоли и более распространенным поражением лимфатических узлов.

Существенным ограничением данного исследования является небольшой размер выборки. В первую очередь это обусловлено тем, что в России, в отличие от западных стран, распространенность НВЗК в целом небольшая [11, 12] и, следовательно, число пациентов, у которых колоректальный рак развивается на фоне этих заболеваний, также крайне мало. В настоящей работе представлен уницентричный опыт хирургического лечения рака толстой кишки, развившегося на фоне НВЗК. В России технологии расширенной лимфодиссекции при спорадическом колоректальном раке и раке толстой кишки, возникшем на фоне НВЗК, применяют крайне редко — лишь в единичных центрах. В связи с этим единственной возможностью увеличить численность выборки является объединение данных, полученных в разных центрах, однако из-за отсутствия единого регистра больных с НВЗК, значительной разнородности ретроспективных данных, применения различных протоколов лечения в разных центрах такое объединение данных в настоящее время невозможно. Тем не менее в настоящем исследовании был применен метод формирования выборки по принципу случай–контроль в соотношении 1:3, что позволило в определенной степени преодолеть это ограничение объема выборки и сделать сравнение групп возможным.

На сегодняшний день имеются результаты только одного мета-анализа 20 исследований, опубликованных с 1978 по 2015 г., в котором изучены результаты лечения 571278 больных колоректальным раком, возникшим на фоне НВЗК [13]. Исследователи, сравнив спорадический и НВЗК-ассоциированный рак толстой кишки, пришли к выводу, что последний характеризуется более частым опухолевым поражением ободочной кишки, чем прямой кишки, более низкой степенью дифференцировки опухоли, одинаковой частотой метастазирования в лимфатические узлы и отдаленные органы, а также схожестью 5-летней выживаемости с таковой при спорадическом раке. Результаты проведенного нами исследования в целом подтвердили эти положения, однако нами не выявлена склонность к более низкой дифференцировке аденокарцином, возникших на фоне НВЗК, по сравнению со спорадическими аденокарциномами.

Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что метастазирование в лимфатические узлы 1-го порядка, т.е. наиболее приближенные к опухоли, происходит с одинаковой частотой как при спорадическом, так и при НВЗК-ассоциированном колоректальном раке. Особенностью исследования является отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов 2-го и 3-го порядка (промежуточных и апикальных) у пациентов с раком толстой кишки, возникшим на фоне НВЗК, в отличие от больных спорадическим колоректальным раком, среди которых у одного (6%) пациента обнаружены метастатические клетки в лимфатических узлах 2-го порядка. При этом следует отметить, что поражение лимфатических узлов 3-го порядка, т.е. наиболее удаленных от опухоли и расположенных по ходу стволов основных питающих сосудов, не выявлено ни в первой, ни во второй группе.

Только в одной публикации, включенной в указанный выше мета-анализ, оценивали поражение лимфатических узлов [14]. Согласно результатам этого исследования, проведенного по принципу случай–контроль, в которое были включены 33 пациента с колоректальным раком, возникшим на фоне НВЗК, и 165 пациентов со спорадическим колоректальным раком, составивших группу сравнения, частота поражения лимфатических узлов в группах в целом значительно не различалась. При этом в работе не указан объем лимфодиссекции, а поражение лимфатических узлов оценено в совокупности, без разделения их на группы в зависимости от удаления от первичной опухоли. Также, по данным авторов, у пациентов с НВЗК и раком толстой кишки чаще, чем при спорадическом колоректальном раке, отмечаются анемия и послеоперационные осложнения (парез кишечника, несостоятельность швов анастомоза, эвентрация), а в отдален-

ном периоде — местные рецидивы заболевания. J.E. Hgbe и соавт. [15] в исследовании, также выполненном по принципу случай–контроль, получены схожие результаты, однако оценку объема лимфодиссекции и поражения лимфатических узлов в этом случае не проводили [15].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что при радикальном хирургическом лечении колоректального рака, возникшего на фоне НВЗК, больше вероятность развития послеоперационных осложнений, но частота местного рецидивирования не выше, чем при выполнении аналогичных вмешательств пациентам со спорадическим колоректальным раком. Однако следует отметить, что увеличение частоты послеоперационных осложнений может быть связано не только с наличием фонового заболевания, но и с увеличением объема, длительности и сложности основного этапа оперативного вмешательства (в объеме субтотальной или тотальной колэктомии) у больных колоректальным раком, возникшим на фоне НВЗК.

Вопрос о необходимом объеме лимфодиссекции при раке толстой кишки, возникшем на фоне НВЗК, мало обсуждается в научной литературе. В обзоре американских исследователей [16] рекомендовано при выявлении колоректального рака выполнение «адекватного объема лимфодиссекции» без уточнения уровня перевязки сосудов. L. Gentilini и соавт. [4] описывают выполнение расширенной лимфодиссекции с тотальной мезоректумэктомией и перевязкой всех сосудов, питающих толстую кишку, однако уровень перевязки сосудов также не указан. При этом авторы ссылаются на исследование, проведенное S.L. Chen и A.J. Bilchik [17], в котором адекватность лимфодиссекции оценивали исключительно по общему количеству лимфатических узлов, выявленных в удаленном препарате.

В нашей практике пациентам со спорадическим колоректальным раком, у которых в дооперационном периоде выявлены опухоли стадии Т3 и/или, согласно результатам предоперационной диагностики, имеются пораженные лимфатические узлы в брыжейке участка кишки с опухолью, показано выполнение расширенной лимфодиссекции в объеме D3 в соответствии с рекомендациями Японского общества по изучению колоректального рака [10]. С учетом данных, полученных в настоящем исследовании, выбор объема лимфодиссекции при раке толстой кишки, развившемся на фоне НВЗК, необходимо осуществлять индивидуально.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что ни у одного пациента с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, не обнаружено пораженных промежуточных и апикальных лимфатических узлов и лишь у 2 (33%) из 6 пациентов были выявлены пораженные

параколические лимфатические узлы. С одной стороны, это может быть аргументом в пользу возможности выполнения ограниченной лимфодиссекции у пациентов с колоректальным раком, развившимся на фоне НВЗК, и отсутствия необходимости удалять промежуточные и апикальные лимфатические узлы. Таким образом, объем оперативного вмешательства у пациентов с НВЗК и НВЗК-ассоциированным колоректальным раком может быть практически одинаковым. С другой стороны, следует признать, что, несмотря на большие возможности современных методов предоперационной диагностики, точность определения стадии Т и стадии N с использованием КТ при раке ободочной кишки остается достаточно низкой и напрямую зависит от опыта специалиста, выполняющего исследование.

У больных раком толстой кишки, возникшим на фоне НВЗК, в предоперационном периоде еще сложнее точно определить его стадию, так как хроническое воспаление в стенке кишки еще больше затрудняет определение глубины прорастания опухоли (стадии Т), в результате чего может быть обнаружено большее количество увеличенных вследствие воспалительного процесса лимфатических узлов в брыжейке кишки, что приведет к гипердиагностике (стадия N) [18]. Применение МРТ может способствовать более точному стадированию по сравнению с КТ, но требованию к опыту и квалификации специалиста сохраняются [19]. Таким образом, отсутствие на сегодняшний день точных методов предоперационного стадирования рака толстой кишки, возникшего на фоне НВЗК, затрудняет обоснованный выбор

между ограниченной и расширенной лимфодиссекцией.

Накопленный нами опыт свидетельствует, что выполнение расширенной лимфодиссекции при колоректальном раке, возникшем на фоне НВЗК, технически возможно и не приводит к значимому увеличению частоты развития интра- и послеоперационных осложнений, в связи с чем ее можно рассматривать как вариант оперативного вмешательства наряду с ограниченной лимфодиссекцией. Однако окончательный объем операции должна определить мультидисциплинарная команда с обязательным участием пациента на основании всех имеющихся данных диагностики с учетом неблагоприятных и благоприятных факторов прогноза и ожиданий пациента.

Заключение

Результаты субтотальной/тотальной колэктомии с лимфодиссекцией в объеме D3 у пациентов с колоректальным раком, возникшим на фоне НВЗК, схожи с результатами операций, выполняемых при sporadическом раке толстой кишки. Значимых морфологических различий между НВЗК-ассоциированным и sporadическим колоректальным раком не отмечено. Отдаленные результаты свидетельствуют о высокой онкологической эффективности этих операций. Таким образом, выполнение субтотальной/тотальной колэктомии с лимфодиссекцией в объеме D3 можно рассматривать в качестве варианта хирургического лечения НВЗК-ассоциированного колоректального рака.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Список литературы / References

1. Rutter M.D., Saunders B.P., Wilkinson K.H., Rumbles S., Schofield G., Kamm M.A. et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130(4):1030-8.
2. Cheddani H., Dauchet L., Fumery M., Charpentier C., Marie Bouvier A., Dupas J.L. et al. Cancer in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(10):1428-36.
3. Watanabe T., Konishi T., Kishimoto J., Kotake K., Muto T., Sugihara K. et al. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(3):802-8.
4. Gentilini L., Coscia M., Laureti S., Poggioli G. Surgery in presence of dysplasia in IBD. *Ann Ital Chir* 2011;82(1):37-40.
5. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma. Japanese Research Society for Cancer of the Colon and Rectum. 2nd English edition ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd; 2009.
6. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.
7. Edge S.B. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. xiv, 648 p.
8. Hohenberger W., Weber K., Matzel K., Papadopoulos T., Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation — technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11(4):354-64; discussion 64-5.
9. Turnbull R.B. Jr. Cancer of the colon. The five- and ten-year survival rates following resection utilizing the isolation technique. *Ann R Coll Surg Engl* 1970;46(5):243-50.
10. Watanabe T., Muro K., Ajioka Y., Hashiguchi Y., Ito Y., Saito Y. et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2017.
11. Bitton A., Buie D., Enns R., Feagan B.G., Jones J.L., Marshall J.K. et al. Treatment of hospitalized adult

- patients with severe ulcerative colitis: Toronto consensus statements. *Am J Gastroenterol* 2012;107(2):179-94; author reply 95.
12. Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никулина И.В. Эпидемиологические аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Московской области. *Альманах клин мед* 1999;2:41-50.
 13. Reynolds I.S., O'Toole A., Deasy J., McNamara D.A., Burke J.P. A meta-analysis of the clinicopathological characteristics and survival outcomes of inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2017.
 14. Renz B.W., Thasler W.E., Preissler G., Heide T., Khalil P.N., Mikhailov M. et al. Clinical outcome of IBD-associated versus sporadic colorectal cancer: a matched-pair analysis. *J Gastrointest Surg* 2013;17(5):981-90.
 15. Hrabec J.E., Byrns J.C., Button A.M., Zamba G.K., Kapadia M.R., Mezhir J.J. A matched case-control study of IBD-associated colorectal cancer: IBD portends worse outcome. *J Surg Oncol* 2014;109(2):117-21.
 16. Stucchi A.F., Aarons C.B., Becker J.M. Surgical approaches to cancer in patients who have inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35(3):641-73.
 17. Chen S.L., Bilchik A.J. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006;244(4):602-10.
 18. Rollven E., Abraham-Nordling M., Holm T., Blomqvist L. Assessment and diagnostic accuracy of lymph node status to predict stage III colon cancer using computed tomography. *Cancer Imaging* 2017;17(1):3.
 19. Zhou L., Wang J.Z., Wang J.T., Wu Y.J., Chen H., Wang W.B. et al. Correlation analysis of MR/CT on colorectal cancer lymph node metastasis characteristics and prognosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(6):1219-25.

Резолюция Экспертного совета «Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома»

В.Т. Ивашкин¹, А.В. Охлобыстин¹, Д.С. Бордин², Э.Я. Селезнева²,
Ю.А. Кучерявый³, Е.В. Быстровская², О.С. Васнев², М.Ф. Осипенко⁴,
Г.Х. Мусаев, Ю.О. Шутьпекова¹, Международный комитет экспертов

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, г. Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, г. Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета, г. Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, г. Новосибирск, Российская Федерация

Комитет экспертов по проблеме постхолецистэктомического синдрома

Абдулхаков Сайяр Рустамович, г. Казань, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики ГОУ ВПО КФУ

Алексеева Ольга Поликарповна, г. Нижний Новгород, доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры внутренних болезней ВМИ ФСБ, главный гастроэнтеролог ПФО

Бакулин Игорь Геннадиевич, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Бакулина Наталья Валерьевна, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Воложанина Людмила Георгиевна, г. Пермь, кандидат медицинских наук, секретарь гастроэнтерологического общества

Горгун Юлия Викторовна, г. Минск, доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии и нутрициологии БМАПО, главный гастроэнтеролог Республики Беларусь

Гриневич Владимир Борисович, г. Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор, полковник медицинской службы, заведующий 2-й кафедрой терапии ВМедА им. С.М. Кирова

Колесова Татьяна Александровна, г. Самара, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии СОКБ им. В.Д. Середавина, главный гастроэнтеролог Самарской области

Язенок Надежда Сергеевна, г. Самара, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, главный гастроэнтеролог г. Самары

Корочанская Наталья Всеволодовна, г. Краснодар, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии №1 с курсами абдоминальной хирургии и гастроэнтерологии ФПК и ППС КГМУ, главный гастроэнтеролог Краснодарского края

Маденова Салтанат Сабитовна, г. Алматы, научный сотрудник отдела гастроэнтерологии и гепатологии РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней»

Прокопенко Юрий Николаевич, г. Астана, вице-президент ассоциации «International HepatoTransplantGroup», гепатолог/гастроэнтеролог Республиканского координационного центра гепатологии и гастроэнтерологии КФ «УМС», научный сотрудник кафедры гастроэнтерологии АО «Медицинский университет Астана»

Сарсенбаева Айман Силкановна, г. Челябинск, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Ткачев Александр Васильевич, г. Ростов-на-Дону, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебно-профилактического факультета РостГМУ, главный гастроэнтеролог Ростовской области

Охлобыстин Алексей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: rancreat_guidelines@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Поступила: 12.10.2017 / Received: 12.10.2017

Postcholecystectomy syndrome: the modern approach: resolution of Advisory council

V.T. Ivashkin¹, A.V. Okhlobystin¹, D.S. Bordin², E.Ya. Seleznyova², Yu.A. Kucheryavy³, Ye.V. Bystrovskaya², O.C. Vasnev², M.F. Osipenko⁴, G. H. Musayev⁵, Yu.O. Shulpekova¹, International expert committee

¹ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² State government-financed healthcare institution of the Moscow Health Department «Loginov Moscow Clinical Scientific Center», Moscow, Russian Federation

³ Chair of internal diseases propedeutics and gastroenterology, State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴ Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russian Federation

⁵ Chair of surgery #1, faculty course Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Postcholecystectomy syndrome expert committee

Abdulkhakov Sayar R., MD, lecturer, chair of the general medical practice, Federal state educational government-financed institution of higher education «Kazan State Medical University», Kazan, the Russian Federation

Alekseyeva Olga P., MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases, Federal State government financed institution of higher education «Institute of Federal Security Service», chief gastroenterologist of Volga federal district, Nizhny Novgorod

Bakulin Igor G., MD, PhD, professor, head of the chair of internal diseases propedeutics, gastroenterology and dietology, Mechnikov North-Western State Medical university, St. Petersburg, Russian Federation

Bakulina Natalya V., MD, PhD, professor, chair of internal diseases and clinical pharmacology, Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Vologzhanina Lyudmila G., MD, secretary of gastroenterological society, Perm

Gorgun Yulia V., MD, PhD, professor of chair of gastroenterology and nutrition of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, chief gastroenterologist of Belarus republic, Minsk

Grinevich Vladimir B., MD, PhD, professor, colonel of medical corps, head of the chair of internal diseases #2, Kirov military medical academy, St. Petersburg

Kolesova Tatyana A., MD, head of gastroenterology department, Seredavin Samara regional clinical hospital, chief gastroenterologist of the Samara region, Samara

Yazenok Nadezhda S., MD, physician of superior expert category, chief gastroenterologist of Samara city, Samara

Korochanskaya Natalya V., MD, PhD, professor, Chair of surgery No. 1 with the course of abdominal surgery and gastroenterology, Faculty of continuing medical and postgraduate education, Kuban state medical University, chief gastroenterologist of Krasnodar Kray, Krasnodar

Madenova Saltanat S., research associate, department of gastroenterology and hepatology, «Research Institute of cardiology and internal diseases», Almaty

Prokopenko Yuri N., vice-president of International HepatoTransplantGroup association, hepatologist and gastroenterologist of the Republican coordination center of hepatology and gastroenterology «UMC», research associate of the chair of gastroenterology, Astana Medical University, Astana

Sarsenbayeva Ayman S., MD, PhD, professor, chair of internal diseases, Institute of continuing professional education, South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Tkachyev Alexander V., MD, PhD, professor, head of the chair of internal diseases propedeutics, medical and prophylactic faculty, Rostov state medical university, chief gastroenterologist of the Rostov region, Rostov-on-Don

Okhlobystin Alexey V., MD, lecturer, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: pancreat_guidelines@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology

Цель публикации. Представить материалы Экспертного совета, который состоялся 25 августа 2017 г. в Праге (Чехия) при поддержке компании «Adamed Group».

Основные положения. В ходе работы Экспертного совета был предложен алгоритм обследования и лечения пациентов с *постхолецистэктомическим синдромом* (ПХЭС).

Желчнокаменную болезнь (ЖБК) выявляют у 10–25% населения различного возраста, в настоящее время отмечается четкая тенденция к расширению возрастного диапазона в сторону «омоложения». Количество больных с ЖБК каждое десятилетие увеличивается как минимум вдвое. Основным методом

Aim of publication. To present proceedings of Advisory council on postcholecystectomy syndrome (August 25, 2017; Prague, Czech Republic) with support of the Adamed Group company.

Summary. The Advisory council proposed algorithm for investigation and management of patients with postcholecystectomy syndrome (PCS).

Gallstone disease (GSD) is diagnosed in 10–25% of the population of various age, with obvious trend to involvement of the younger patient categories in the last decades. The total number of GSD patients increases every decade no less than twice. Cholecystectomy remains the basic method of surgical treatment of symptomatic GSD. Nowadays laparoscopic cholecys-

хирургического лечения ЖКБ, протекающей с клинической симптоматикой, остается холецистэктомия. В последние два десятилетия повсеместное распространение и статус «стандарта» хирургического лечения получила лапароскопическая холецистэктомия. В то же время при бессимптомном течении наиболее целесообразно придерживаться тактики наблюдения за пациентом без активного лечения. Билиарный сладж и микролитиаз, в том числе не диагностированный при рутинном обследовании, могут быть одними из важных факторов развития ПХЭС. Медикаментозная коррекция расстройств функции сфинктера Одди на фоне ЖКБ/ПХЭС должна включать соблюдение диеты, прием селективных спазмолитиков, пищеварительных ферментов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты.

Выводы. После холецистэктомии показано динамическое наблюдение за пациентами, при появлении/усилении клинической симптоматики — комплексное обследование для исключения хирургического генеза ПХЭС и сопутствующих заболеваний. Лечение должно включать курсовую терапию селективными спазмолитическими препаратами, по показаниям — назначение препаратов желчных кислот, в отдельных случаях — применение методов эндоскопической хирургии.

Ключевые слова: постхолецистэктомический синдром, желчнокаменная болезнь, селективные спазмолитики, препараты желчных кислот, эндоскопическая хирургия.

tectomy became universally popular and earned the status of the «gold standard» of surgical treatment. At the same time at asymptomatic GSD the watchful waiting approach avoiding active treatment is considered to be the most expedient. Biliary sludge and microlithiasis including cases undiagnosed at routine investigation can be one of important factors for development of the PCS. Pharmacological treatment of sphincter of Oddi dysfunction that develop at GSD/PCS include following of dietary recommendations, intake of selective spasmolytics, digestive enzymes and ursodeoxycholic acid.

Conclusions. Follow-up program for the patient of the cholecystectomy should include regular assessment of clinical symptoms for duly diagnostics of acute and/or severe complications and associated diseases, that may require surgical treatment. Treatment has to include regular courses of selective antispasmodics, the presence of indications — prescription of bile acid supplements, when required — methods of endoscopic surgery.

Key words: postcholecystectomy syndrome, gallstone disease, selective antispasmodic medications, bile acid supplements, endoscopic surgery.

Для цитирования. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Бордин Д.С., Селезнева Э.Я., Кучерявый Ю.А., Быстровская Е.В., Васнев О.С., Осипенко М.Ф., Мусаев Г.Х., Шульпекова Ю.О., Международный комитет экспертов. Резолюция Экспертного совета «Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома». Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(6):96-108 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-96-108

For citation. Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bordin D.S., Seleznyova E.Ya., Kucheryavy Yu.A., Bystrovskaya Ye.V., Vasnev O.C., Osipenko M.F., Musayev G. H., Shulpekova Yu.O., International expert committee. Postcholecystectomy syndrome: the modern approach: resolution of Advisory council. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017;27(6):96-108 DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-96-108

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — одно из распространенных заболеваний. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что количество больных с ЖКБ каждое десятилетие увеличивается как минимум вдвое. В целом в Европе и других регионах мира ЖКБ выявляют у 10–40% населения различного возраста, в настоящее время наблюдается четкая тенденция к расширению возрастного диапазона в сторону «омоложения». В нашей стране частота выявления этого заболевания колеблется от 5 до 20%. Камни в *желчном пузыре* (ЖП) выявляют в среднем у каждой пятой женщины и у каждого десятого мужчины.

По данным Всемирного союза хирургов, ежегодно в мире выполняют более 1,5 млн *холецистэктомий* (ХЭ). Чаще всего операцию производят с использованием лапароскопического доступа

(82–91% случаев), реже — из «мини»-доступа (13–15%) и традиционным способом (5–10%), эндоскопические методы, чаще в сочетании с другими, применяют в 8–10% случаев. По наблюдению отечественных авторов, из более чем 4000 больных 15–18% после своевременно выполненной типичной ХЭ вернулись к оперировавшему их хирургу в связи с возникновением симптомов, схожих с наблюдавшимися до операции, а у значительной части пациентов после операции появляются новые симптомы. До настоящего времени сохраняется необходимость в установлении факторов риска развития *постхолецистэктомического синдрома* (ПХЭС), разработке мер его профилактики, создании клинической классификации, определении объективных критериев для дифференцированного выбора подхода к диагностике функциональной и органической патологии билиарного тракта при ПХЭС [1].

Проф. Д.С. Бордин. Печень — центральный орган химического гомеостаза, выполняющий в организме множество ключевых функций: обеспечение обмена белков, углеводов, липидов, ферментов, гормонов, витаминов; регуляцию водного обмена; пигментный обмен — образование и обмен билирубина; детоксикацию. Внешнесекреторная функция печени заключается в образовании и выделении желчи, благодаря которой происходят эмульгирование жира и расщепление сложных липидов, активация панкреатической липазы, эффективный гидролиз и всасывание продуктов переваривания жиров, растворение в воде и всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, E, K). Желчь активирует перистальтику кишечника, с желчью происходит экскреция продуктов распада гемоглобина и других порфиринов, производных холестерина, продуктов обмена половых гормонов, гормонов щитовидной железы и надпочечников, солей тяжелых металлов, токсинов, лекарств и др. Суточный объем секреции желчи 800–1200 мл. При голодании желчь концентрируется до 5 раз благодаря адсорбции воды. рН желчи в норме составляет 7,6–8,6 (изотонической—щелочной).

Важнейшим стабилизатором коллоидного состояния желчи являются *желчные кислоты* (ЖК), которые синтезируются в печени из холестерина: их биосинтез является одним из важнейших путей выведения холестерина (до 80% его общего пула). Печень синтезирует первичные ЖК: холевую и хенодезоксихолевую. Под влиянием бактерий в тонкой кишке они трансформируются во вторичные ЖК: дезоксихолевую, литохолевую и *урсодезоксихолевую* (УДХК). Когда ЖК попадают в *двенадцатиперстную кишку* (ДПК), они смешиваются с перевариваемыми липидами и жирорастворимыми витаминами, образуя при этом мицеллы, увеличивая площадь поверхности для гидролиза и обеспечивая их абсорбцию. Фосфолипиды и моноглицериды уменьшают поверхностное натяжение, тем самым стабилизируя мицеллы в просвете кишечника.

Общее количество ЖК в организме здорового человека составляет 1,8–3,0 г. После попаданию в кишечник 90–95% ЖК подвергается обратному всасыванию (преимущественно в подвздошной кишке) [2]. *De novo* синтезируется 300–600 мг «первичных» ЖК в сутки (что соответствует их потерям с калом и мочой). Повышенные потери ЖК могут компенсироваться усиленным синтезом в гепатоците, но не более 5 г в сутки.

ЖК стимулируют синтез в печени фосфолипидов и их секрецию в желчь, они эмульгируют липиды, активируют панкреатическую липазу, поэтому необходимы для переваривания жиров. ЖК стимулируют моторику кишечника, повышают секрецию натрия и воды в толстой кишке, что может вызывать диарею.

Эпителий желчных протоков под действием секретина секретирует в желчь бикарбонаты и воду, поэтому окончательная желчь имеет щелочную реакцию, изоосмолярна плазме крови и способна нейтрализовать кислый химус желудка.

К образованию холестериновых камней могут приводить следующие факторы: перенасыщение желчи холестерином, осаждение холестерина и формирование ядра кристаллизации, нарушение основных функций ЖП (сокращение, всасывание, секреция) и энтерогепатической циркуляции ЖК. Начальная стадия формирования холестериновых камней — *билиарный сладж* (БС): так принято называть неоднородность желчи, выявляемую при *ультразвуковом исследовании* (УЗИ). БС может быть причиной «необъяснимых» болей в правом подреберье у 83% больных [3].

Пероральная литолитическая терапия препаратами УДХК наиболее эффективна на начальной стадии ЖКБ (БС). Одестон (гимекромон) не только оказывает спазмолитическое действие на сфинктер Одди, но и дает холеретический эффект, что позволяет рассматривать его в качестве препарата для лечения ЖКБ и ПХЭС [4].

Проф. Е.В. Быстровская. В последние два десятилетия повсеместное распространение и статус «золотого стандарта» хирургического лечения ЖКБ получила лапароскопическая ХЭ. Важным критерием эффективности новых медицинских технологий является качество жизни больных в отдаленный период после хирургического лечения.

С целью разработки клинической классификации ПХЭС и алгоритма обследования пациентов, перенесших ХЭ, проанализированы результаты обследований 1550 больных, прошедших курс лечения по поводу ПХЭС в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии в период с 2004 по 2008 г. За основу взято определение ПХЭС, утвержденное V Съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2005 г.).

На основании анализа жалоб 1550 больных с ПХЭС установлены пять его клинических вариантов: билиарно-диспепсический, болевой, желтушный, бессимптомный и вариант Шарко.

Среди больных с ПХЭС преобладают пациенты с билиарно-диспепсическим (45,9%) и болевым (43,7%) вариантами. Согласно результатам лабораторно-инструментальных исследований, в обследованной группе у ¼ больных диагностированы различные нарушения функций билиарной системы. У ¼ пациентов причиной неудовлетворительного результата хирургического лечения ЖКБ стало наличие органического препятствия оттоку желчи, которое не было выявлено на этапе хирургического лечения или сформировалось после операции.

Из органической патологии билиарного тракта наиболее частой причиной нарушения оттока желчи (у 11,4% больных) является стеноз дистального отдела *общего желчного протока* (ОЖП), который у 4,8% больных выявлен как изолированная патология, а у 6,6% — в сочетании со сгустками замазкообразной желчи в просвете протока. У 10,1% от общего числа больных с ПХЭС диагностирован холедохолитиаз. Сгустки замазкообразной желчи при отсутствии стеноза дистального отдела ОЖП стали механическим препятствием оттоку желчи у 3,4% больных. У 0,3% больных выявлены конкременты в избыточной культе пузырного протока, у 0,1% — инородное тело ОЖП.

Решение о необходимости выполнения *эндоскопического ультразвукового исследования* (эндоУЗИ) и ЭРХПГ у больных с ПХЭС принимают на этапе клинического обследования только при желтушном варианте ПХЭС и варианте Шарко [5]. В обязательном порядке эндоУЗИ проводят при наличии органической патологии билиарного тракта, диагностированной на основании результатов трансабдоминального УЗИ, с целью подтверждения диагноза и получения дополнительной информации, необходимой при проведении транспапиллярных вмешательств. Абсолютным показанием к проведению эндоУЗИ является расширение внутрипеченочных желчных протоков. В случае выявления утолщенных стенок ОЖП при трансабдоминальном УЗИ проведение эндоУЗИ показано для выявления причин развития холангита, а также для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

При исследовании операционного материала 306 больных с ЖКБ установлено, что 74,8% из них были оперированы по поводу холестеринового холелитиаза, 21,2% — по поводу ПХ, 3,9% — в связи с наличием полипозно-сетчатой формы холестероза ЖП. В отдаленные сроки после ХЭ у пациентов с ПХ в анамнезе достоверно чаще (у 87,7%) отмечали благоприятный клинический исход хирургического лечения ЖКБ. При холестериновом холелитиазе благоприятный исход наблюдался лишь в 40,2% случаев. Наиболее неблагоприятен клинический прогноз у больных, оперированных по поводу полипозно-сетчатой формы холестероза ЖП: в течение 5 лет наблюдения все больные нуждались в проведении медикаментозной коррекции.

При изучении влияния ХЭ на секрецию гастроинтестинальных гормонов установлено, что средние значения концентрации *холецистокинина* (ХЦК) в группе больных с ЖКБ не отличались от показателей здоровых добровольцев. Установлены достоверные различия между средними показателями концентрации ХЦК в группе больных с ЖКБ и перенесших ХЭ, у которых среднее значение концентрации ХЦК было досто-

верно выше, чем у больных с ЖКБ и в контрольной группе. У больных, оперированных по поводу ЖКБ, отмечена только тенденция к повышению средних значений уровня секретина.

Уровень ХЦК у больных в течение 1-го года после ХЭ сопоставим с таковым у больных с ЖКБ с сохраненной *сократительной функцией ЖП* (СФЖП) и составляет 0,5–1,0 нг/мл. Через 1 год в результате адаптационно-компенсаторных механизмов происходит повышение концентрации ХЦК до 1,1–2,0 нг/мл, что обеспечивает работу сфинктерного аппарата билиарного тракта в режиме адекватного оттока желчи. Клинически это проявляется в виде благоприятного исхода ХЭ или билиарно-диспепсического варианта ПХЭС. Аналогичный уровень концентрации ХЦК (<50%) отмечен у больных с ЖКБ с сохраненной СФЖП.

В том случае, если отток желчи нарушается в результате спазма сфинктера Одди, происходит дальнейшее увеличение уровня ХЦК до 2,0–2,5 нг/мл (этап субкомпенсации), благодаря чему сохраняется поступление желчи в ДПК. У таких больных выявляют транзиторное повышение уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ) и расширение ОЖП, которые устраняются на фоне медикаментозного лечения. На этапе декомпенсации гуморальной регуляции при формировании стеноза дистального отдела ОЖП концентрация ХЦК в сыворотке крови снижается и соответствует таковой при холецистолитиазе.

Проф. Э.Я. Селезнева. Тактика ведения больных с ЖКБ должна быть дифференцирована в зависимости от стадии заболевания. Больным с впервые выявленным БС в форме взвешенных гиперэхогенных частиц при отсутствии клинической симптоматики необходимо назначить диетотерапию (дробное питание, ограничение употребления легкоусваиваемых углеводов и холестеринсодержащих продуктов) и динамическое наблюдение с повторным проведением УЗИ через 3 мес [6]. При сохранении БС к диетотерапии необходимо добавить медикаментозное лечение.

Базисным препаратом при всех формах БС является УДХК, которую назначают в дозе 10–15 мг на 1 кг массы тела однократно на ночь, ежемесячно проводят контрольные УЗИ [7]. В среднем общая продолжительность лечения обычно не превышает 3 мес. При БС, протекающем на фоне гипотонии ЖП и/или гипертонуса сфинктера Одди, к УДХК целесообразно добавить гимекромон (Одестон) по 200 мг 3 раза в сутки.

При сравнительной оценке эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекроном у больных с БС на фоне проводимой терапии более выраженное уменьшение боли в правом подреберье отмечено у пациентов, получавших комбинированную терапию (УДХК+гимекромон), что обусловлено спазмолитическим эффектом

гимекромона. В биохимическом анализе крови до и после лечения изменений в обеих группах не выявлено, что указывает на безопасность проводимой терапии. Не установлено также достоверного изменения СФЖП в группах, что свидетельствует об отсутствии влияния на нее гимекромона и безопасности его применения при лечении пациентов с ЖКБ. Уменьшение гетерогенности содержимого ЖП в 1-й группе (УДХК) наблюдалось у 81% больных, во 2-й (УДХК + гимекромон) — у 95%.

Тактика введения больных на стадии холецистолитиаза. Из общей популяции больных с ЖКБ литолитическая терапия эффективна у 20–30%. Для пероральной литолитической терапии применяют препараты ЖК.

Показания к проведению литолитической терапии включают клинические критерии: отсутствие желчных колик или редкие приступы; отсутствие нарушения проходимости внепеченочных желчных протоков; несогласие больного на выполнение ХЭ с целью стабилизации процесса камнеобразования. УЗ-признаки эффективности литолитической терапии: размер одиночного конкремента не более 1 см; однородная, слабоэхогенная структура камня; округлая или овальная форма конкремента; поверхность конкремента, близкая к ровной или в виде тутовой ягоды; слабая акустическая тень позади конкремента; диаметр акустической тени меньше диаметра конкремента; медленное перемещение конкремента при изменении положения тела; множественные мелкие конкременты с суммарным объемом менее ¼ объема ЖП натощак; коэффициент опорожнения ЖП не менее 30–50%.

Противопоказаниями к проведению литолитической терапии являются: наличие пигментных камней; холестериновые камни с высоким содержанием солей кальция; камни диаметром более 10 мм; камни, заполняющие более ¼ объема ЖП; сниженная СФЖП (коэффициент опорожнения менее 30%); выраженное ожирение.

Эффективность литолитической терапии выше при раннем выявлении ЖКБ и значительно ниже при длительном камненосительстве в связи с обызвествлением камней. При сохраненной СФЖП эффективность терапии выше по сравнению с таковой при сниженной СФЖП.

Ответ на терапию контролируют с помощью УЗИ, которое необходимо проводить через каждые 3 мес. Отсутствие положительной динамики через 6 мес терапии является основанием для ее отмены и решения вопроса о хирургическом лечении.

При холецистолитиазе хирургическое лечение показано в следующих случаях: наличие крупных и/или мелких конкрементов в ЖП, занимающих более ½ его объема; часто возникающие желчные колики независимо от размера конкрементов; сниженная СФЖП (коэффициент опорожнения

после желчегонного завтрака менее 30%); отключенный ЖП; сочетание с холецистолитиазом; наличие холецистита и/или холангита; синдром Мирицци; холецистолитиаз, осложненный билиарным панкреатитом.

При холецистолитиазе вопрос о тактике ведения больных решают совместно с хирургом, при этом предпочтение следует отдавать эндоскопическим методам. Группу повышенного операционного риска составляют больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: стенокардия напряжения III–IV ФК, выраженная легочно-сердечная недостаточность; тяжелая декомпенсированная форма сахарного диабета; некорректируемые нарушения свертывания крови.

Решение о хирургическом лечении больных при бессимптомном камненосительстве следует принимать индивидуально с учетом показаний и противопоказаний к применению перечисленных выше консервативных методов лечения. Отказ от выжидательной тактики ведения больных при бессимптомном камненосительстве и рекомендация более раннего проведения ХЭ позволяют предотвратить развитие осложнений ЖКБ.

Доктор мед. наук О.С. Васнев. Наиболее часто возникающие осложнения ЖКБ — острый холецистит, острый билиарный панкреатит, холецистолитиаз, холангит. У 1–4% пациентов может развиться синдром Мирицци.

Наиболее редко развивающееся осложнение ЖКБ (у 0,2–0,6% больных) — кишечная непроходимость, вызванная желчным камнем, однако частота ее возникновения с каждым годом увеличивается. Причина развития данной патологии — обтурация просвета кишки камнем при наличии билиодигестивного свища. Наиболее часто образуются свищи между ЖП и ДПК, реже — между ЖП и желудком или толстой кишкой. Клиническая картина кишечной непроходимости зависит от уровня обтурации, величины конкремента, изменений в стенке кишки. Наиболее часто обструкция локализуется в дистальной части подвздошной кишки. Клиническая картина при миграции конкремента из ЖП в *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ) зависит от размера камня, участка пищеварительного тракта, вовлеченного в фистулообразование и изменений в тканях, окружающих фистулу.

К настоящему времени предложены малоинвазивные методы удаления конкремента: эндоскопические, механическая литотрипсия, экстракорпоральная ударно-волновая и интракорпоральная лазерная литотрипсия или комбинации этих методов. Однако основным методом лечения остается операция, которая может быть выполнена открытым, лапароскопическим или лапароскопически ассистированным способом.

Тяжелое течение послеоперационного периода наблюдается у 15–20% пациентов с осложненными

ми формами ЖКБ, при этом летальность составляет 4–7% [8]. Столь высокие показатели показывают, что операцию по поводу ЖКБ желательно выполнять как можно раньше после выявления конкрементов в ЖП.

Проф. Г.Х. Мусаев. Число больных с ЖКБ в мире велико, составляя в среднем около 12% населения, что обусловило выполнение большого количества оперативных вмешательств (ХЭ) в разных странах: в США — более 500 тыс. в год, в РФ — около 300 тыс.

Несмотря на громадный накопленный опыт и проведение многочисленных мета-анализов сохраняются разногласия по вопросу о том, всем ли больным с ЖКБ необходимо проводить ХЭ или есть группы, которым показано консервативное лечение либо выжидательная тактика?

Все большую актуальность приобретает также ПХЭС, важность которого становится все более очевидной по мере увеличения количества ХЭ. Однако сам термин «постхолецистэктомический синдром» крайне неудачен и в клинической практике нужно стремиться к максимальной его расшивке.

Большинство факторов, приводящих к развитию ПХЭС, известны и хорошо изучены: это либо тактические и технические ошибки, допущенные на дооперационном этапе или во время выполнения оперативного вмешательства, либо неполноценное обследование больного и наличие невыявленных сопутствующих заболеваний.

При этом клиницисты часто упускают из вида, что у некоторой части больных ПХЭС обусловлен именно ХЭ. При комплексном обследовании у них не удастся выявить никакой сопутствующей патологии, тем не менее клиническая картина, схожая с дооперационной, сохраняется у них и после ХЭ. Вероятно, естественные механизмы регуляции внутрипротокового давления путем взаимодействия различных сфинктеров после выключения из этого процесса ЖП нарушаются, что и приводит к возврату клинической картины.

Как показал опыт клиники, из более чем 4000 больных после типичной ХЭ к хирургу вернулся 301 пациент в связи с наличием симптомов, схожих с наблюдавшимися до операции. После комплексного обследования хирургическая коррекция потребовалась 52 (17,2%) из этих больных, сопутствующие заболевания выявлены у 182 (60,4%), диагноз ПХЭС, обусловленного *дисфункцией сфинктера Одди* (ДСО), установлен 67 (22,2%) больным.

Комплексное обследование 67 больных показало, что у них имеются незначимые, с точки зрения врача, изменения, такие как небольшое повышение активности трансаминаз, небольшое расширение ОЖП, которое было расценено как компенсаторное расширение в ответ на ХЭ.

Следует отметить, что во всех руководствах для врачей по ультразвуковой диагностике и в литературе хирургического профиля указывается, что к расширению ОЖП до 1 см после ХЭ нужно относиться спокойно, это является нормой. Наш опыт показывает, что при расширении ОЖП более 8 см больной должен находиться под более пристальным динамическим наблюдением, а при наличии клинической картины заболевания необходимо провести комплексное обследование с обязательным включением в его план эндоУЗИ. В группе наблюдавшихся нами больных с ПХЭС расширение ОЖП до 8–11 мм отмечено у 56 (83,5%).

В клинике выработана следующая тактика ведения больных указанной группы: после обследования и исключения хирургического генеза ПХЭС и сопутствующих заболеваний больным назначают гимекромон (Одестон) в дозе 200 мг 3 раза в сутки в течение 2–3 нед. В том случае, если ХЭ была выполнена по поводу полиповидного холестероза ЖП либо наличия мелких конкрементов, к лечению добавляли препараты УДХК.

Билиарную боль удалось купировать у 56 (83,5%) больных, частота их возникновения значительно снизилась и боли приобрели эпизодический характер у 8 (11,9%) больных, эффект от проведенной терапии не получен у 3 (4,4%) больных.

Учитывая данные мировой литературы и собственный опыт, при полиповидном холестерозе ЖП, подлежащем хирургическому лечению, и наличии мелких камней в ЖП в последние годы в клинике в послеоперационном периоде (на 1-е сутки после операции) превентивно назначают Одестон в стандартной дозировке.

Желчеистечение как осложнение стандартной ХЭ наблюдается редко (у 0,5–3,6% больных). Тем не менее при этом осложнении клиницисты придерживаются выжидательной тактики. При небольшом дебите желчи по дренажу (до 200 мл в сутки) больному назначают селективные спазмолитики (гимекромон), что позволило практически в 2 раза уменьшить частоту выполнения эндоскопических вмешательств (применение ЭПСТ) и в подавляющем большинстве наблюдений отказаться от релапароскопии.

Таким образом, опыт клиники свидетельствует, что следует уделять более пристальное внимание больным, у которых после ХЭ выявляют расширение ОЖП до 8 мм и более. Повышенное внимание требуется также при ведении пациентов, которым ХЭ выполнена по поводу полиповидного холестероза ЖП либо наличия мелких камней в его просвете, особенно в тех случаях, если речь идет о бессимптомном течении заболевания. У этих больных наиболее часто в послеоперационном периоде возникает ПХЭС. При этом в лечении больных с ПХЭС препаратом

выбора является гимекромон как наиболее эффективный из селективных спазмолитиков.

Доцент А.В. Охлобистин. ХЭ, выполненная по строгим показаниям, существенно повышает качество жизни больных [9]. При этом огромное значение имеют отбор больных и дифференциация билиарных симптомов от проявлений других гастроэнтерологических или функциональных заболеваний. Согласно результатам проведенных исследований, лапароскопический или мини-лапаротомный доступ, используемый при выполнении ХЭ, обеспечивает более высокое качество жизни в последующем по сравнению с классической открытой операцией [10–12], однако подобное различие может быть связано с разной исходной тяжестью состояния пациентов.

Нарушения, которые объединяет понятие ПХЭС, — актуальная и часто возникающая проблема как для терапевтов, так и для хирургов, тем не менее при анализе медицинской литературы не удалось обнаружить опубликованных рекомендаций по обследованию и лечению пациентов с ПХЭС.

Частота травм желчных протоков во время выполнения ХЭ может достигать 1%, что не так мало, принимая во внимание огромную частоту проводимых операций: по данным Всемирного союза хирургов, ежегодно в мире выполняют более 1,5 млн ХЭ, в РФ — 250–300 тыс. Вероятность развития интраоперационных осложнений во многом зависит как от личного опыта хирурга, так и от опыта учреждения. К факторам, которые могут осложнить проведение вмешательства, относят возраст пациента более 60 лет, проведение вмешательства на фоне острого холецистита, перенесенные ранее операции на брюшной полости, индекс массы тела более 35 кг/м², панкреатит в анамнезе, мужской пол и наличие хронического холецистита.

Применение антибиотиков с профилактической целью при ПХЭС не показано, однако при развитии холангита пациенту должна быть назначена эффективная антибактериальная терапия. Проведенное исследование флоры пузырной желчи у пациентов при выполнении ХЭ показало, что рост бактериальной микрофлоры обнаружен в 50 (37,9%) из 132 проб, из желчи чаще высевают *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus* spp., *Salmonella typhi* и анаэробные бактерии. Из антибиотиков наиболее эффективны цефтриаксон, амикацин, клиндамицин [13].

При лечении острого билиарного панкреатита нередко возникает вопрос о сроках проведения ХЭ: следует ее выполнять в ходе первичной госпитализации больного или целесообразны выписка больного и его повторная госпитализация для осуществления ХЭ в более отдаленные сроки. В исследовании, проведенном К. Ito и соавт. (2008), было показано, что по основным пока-

зателям — частоте возникновения осложнений и смертности — эти тактики не различаются [14].

После ХЭ у пациентов могут возникнуть диарея вследствие нарушения нормального тока желчи, мальабсорбция ЖК (увеличение содержания ЖК в толстой кишке, что приводит к «секреторной» диарее), ускорение транзита по толстой кишке. Кроме того, следует учитывать психологические и психосоматические факторы, оказывающие сильное влияние на моторику толстой кишки [15].

Целесообразность назначения УДХК больным перед выполнением плановой ХЭ сомнительна. Проведенное в 2006 г. плацебоконтролируемое исследование не показало преимуществ пациентов, которые принимали ЖК, ни в предоперационном периоде (не удалось снизить частоту возникновения желчных коликов), ни после вмешательства [16]. Вместе с тем установлена зависимость риска развития желчной колики от количества ранее перенесенных коликов: новые колики достоверно чаще возникали у тех больных, у которых в анамнезе было 3 колики и более.

Не может не настораживать тенденция производить ХЭ у пациентов с функциональными расстройствами ЖП, которая, в частности, прослеживается в последних Рекомендациях по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических заболеваний [17]. Такой вывод был сделан авторами Римских критериев IV пересмотра на основании лишь одной работы 1991 г., в которой сравнивали две группы пациентов численностью 11 и 10 человек [18]. Более того, в том же документе отмечено, что перенесенная ХЭ за счет нарушения рефлекторных связей может играть ведущую роль в развитии у пациентов нового нарушения — дисфункции сфинктера Одди, изменяя его давление и моторику. Осторожно следует относиться и к рекомендациям выполнять сфинктеротомию при дисфункции сфинктера Одди (2-й тип по старой классификации): отдаленные результаты оказываются лучше у больных, которым процедуру не проводили [19]. Высокие показатели по таким показателям, как «тревога», «депрессия», «соматизация», при проведении психометрических исследований могут объяснять и очень высокую частоту плацебо-эффекта у этих больных и свидетельствуют о необходимости активной психофармакологической поддержки.

Пациенты с ПХЭС нуждаются в эффективных и безопасных препаратах, которые позволят обеспечить нормальную работу сфинктера Одди после удаления ЖП и снизить риск возникновения повторных коликов при сохранении камнеобразования в желчных протоках. Такими препаратами являются селективные спазмолитики, в первую очередь гимекромон (Одестон), который эффективно снижает базальное давле-

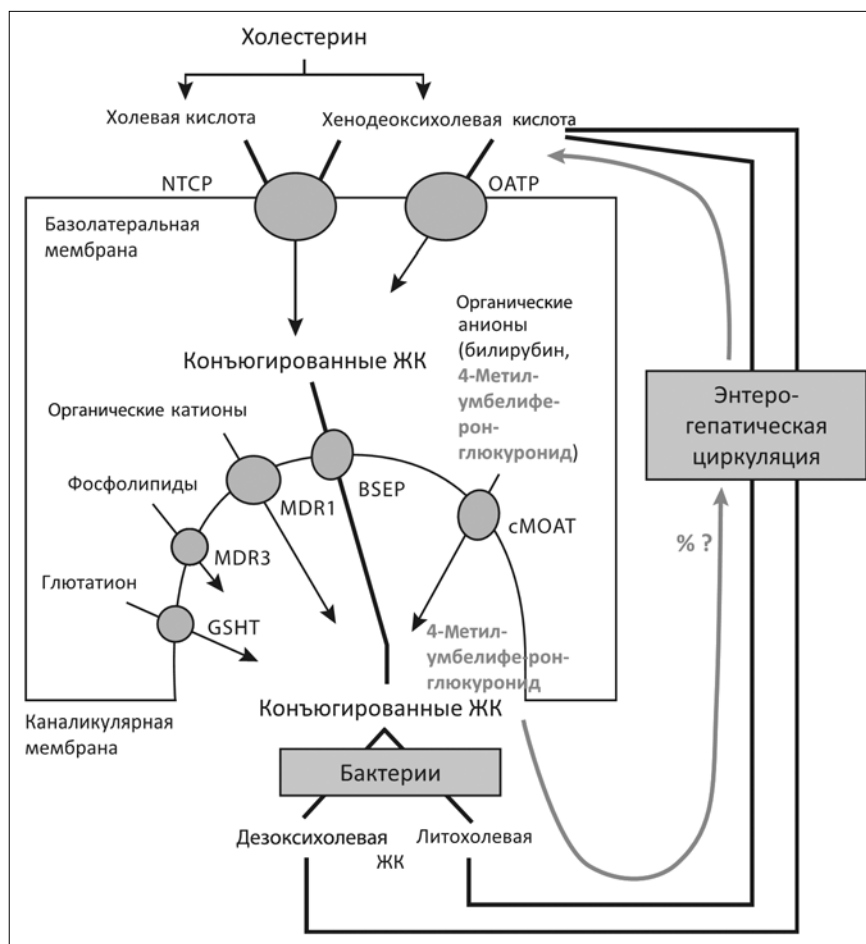


Рис. 1. Механизм действия гимекромона
Fig. 1. Mechanism of hyemecromone action

ние сфинктера Одди и увеличивает время его, характеризуется низкой системной биодоступностью (3%), находясь в основном в энтерогапатической циркуляции (рис. 1), и, следовательно, высокой безопасностью. Кроме того, гимекромон не повышает сократимость ЖП, что позволяет использовать его в предоперационном периоде для снижения риска возникновения желчных колик.

Проф. М.Ф. Осипенко. ХЭ является «золотым стандартом» лечения больных с ЖКБ во всем мире. После хирургического лечения нередко сохраняются или возникают различные симптомы (патологические состояния), происхождение которых и дальнейший прогноз вызывают большой интерес. Несмотря на разнообразное толкование понятия «постхолецистэктомический синдром» (код по МКБ-10: K91.5), его продолжают широко использовать в практическом здравоохранении и научной литературе. Под этим термином подразумевают большой спектр симптомов патологии ЖКТ, наблюдающихся у больных после хирургического лечения. Нарушения могут быть вызваны органическими поражениями или функциональными расстройствами, патологией, не распознан-

ной до операции или впервые возникшей (спровоцированной) после вмешательства, а также патологией билиарного тракта или других пищеварительных органов.

Частота диагностики ПХЭС различна по данным разных клиник и стран и колеблется в очень широких пределах, что зависит от его трактовки (какие именно состояния можно отнести к ПХЭС), сроков наблюдения, тщательности обследования больных перед хирургическим лечением, особенностями структуры патологии в данном регионе/ стране, методов диагностики и пр. [20].

Абдоминальная боль при ПХЭС может быть обусловлена допущенными диагностическими или техническими / тактическими ошибками (билиарная гипертензия с наличием органических препятствий току желчи, длинная культя пузырного протока, нераспознанные камни желчевыводящих путей, травмы и стриктуры желчных протоков, папиллярный стеноз, пропущенный холелитиаз, особенности строения панкреатического протока); проявлением

прежде существовавших, возможно, не распознанных до операции заболеваний или их возникновением (*синдром раздраженного кишечника* — СРК, язвенная болезнь, *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* — ГЭРБ [21], паразитарные инвазии); локальными воспалительными процессами или нарушением функционирования нервной системы (сенситизацией дуоденобилиопанкреатической зоны); нарушениями моторики верхних отделов ЖКТ — рефлюкс-гастрит; ДСО [22]. В типичных случаях функциональные нарушения можно подразделить на боли билиарного типа, синдром эпигастриальной боли, СРК и др. [23].

Помимо боли, возникают и другие симптомы патологии ЖКТ: изжога и горечь во рту, нарушения дефекации, которые могут быть связаны с функциональными расстройствами или быть следствием нарушения всасывания ЖК в дистальных отделах тонкой кишки. Многочисленные исследования, проводимые в мире, направлены на выявление предикторов сохранения или возникновения новых симптомов при ПХЭС [24, 25]. Они очень разнообразны и требуют осмысленного и дифференцированного подхода.

Доцент Ю.О. Шульпекова. Принципы ведения пациентов после операции подразумевают стремление к ранней активизации с постепенным увеличением физической активности и расширением диеты. Период восстановления пациентов после лапароскопического вмешательства значительно короче [26]. В течение 1-й недели после лапароскопической операции допускается наличие болевых ощущений в животе и груди (при условии отсутствия их усиления и присоединения лихорадки), что обусловлено техническими особенностями операции; для купирования боли можно назначить парацетамол. Восстановление физической активности должно быть постепенным, с ограничением подъема тяжестей в первые 6–8 нед. Необходимо учитывать вариабельность темпов реабилитации: более чем у $\frac{1}{3}$ пациентов полного восстановления работоспособности и энергозатрат не происходит даже по истечении 8 нед, что во многом определяется исходным состоянием здоровья и развитием мышечной массы [27].

В первые 2 мес происходят наиболее важные процессы адаптации желчных путей и кишечника к новым условиям, в связи с чем могут отмечаться неоформленный кал, позывы на дефекацию после каждого приема пищи. В течение первых 1–2 нед после операции следует придерживаться дробного питания, употребляя продукты с пониженным содержанием жира (не более 3 г на прием пищи), в дальнейшем ограничение жиров нежелательно, так как существует риск возникновения дефицита жирорастворимых витаминов и эссенциальных ЖК. При отсутствии осложнений рацион постепенно расширяют до сбалансированного рациона здорового человека.

Для уменьшения склонности к диарее следует воздерживаться от потребления кофеина, молочных продуктов, чрезмерного количества жира; целесообразно увеличить содержание растительных волокон в пище; при необходимости можно назначить лоперамид и/или секвестранты ЖК. Согласно результатам специальных исследований, у значительной части пациентов склонность к функциональной диарее существовала до операции, и в новых условиях она проявляется более отчетливо. Примерно у 25% больных в основе такой диареи лежит дефект переносчиков ЖК в терминальном отделе подвздошной кишки [28].

Факторы, вероятно, способствующие развитию диареи, — непрерывное поступление в просвет в первые недели после ХЭ, изменение качественного состава ЖК в желчи (вследствие выпадения участия ЖП в их превращениях) с увеличением содержания дезоксихолевой кислоты, обладающей свойствами прокинетика [28]. Через 6 мес после ХЭ начинают проявляться признаки избыточного бактериального роста в кишечнике, выявляемые с помощью водородного дыхательного теста, которые у таких больных регистрируют чаще, чем

у здоровых лиц и даже у пациентов с функциональной патологией органов пищеварения [29]. При этом чаще наблюдаются тошнота, вздутие и дискомфорт в животе.

Качество жизни пациентов после ХЭ, несомненно, повышается, однако интересно, что в статистическом анализе отмечается его прямая корреляция с болевыми ощущениями в животе [30]. Для обозначения разнообразных дискомфортных/болевых ощущений в животе, сохраняющихся/появившихся после ХЭ, предложен термин «ПХЭС». Однако такое обозначение представляется не совсем практичным, так как оно не дает представления о сути происходящих процессов и объединяет состояния разного типа — от послеоперационных осложнений до функциональных заболеваний органов пищеварения, существовавших до операции. Для того чтобы более четко выделить круг проблем, связанных именно с патологией желчных путей, целесообразно проводить проверку симптомов на соответствие критериям билиарной боли. Предложены различные критерии последней, чаще используют разработанные известным специалистом в области патологии желчных путей Thistle [25] и самые последние Римские критерии IV.

Согласно результатам исследования, проведенного Thistle, в котором приняли участие более 1000 больных, перенесших ХЭ, если боль до операции соответствует критериям билиарной, шансы ее устранения после операции наиболее велики. В противном случае имевшиеся до операции симптомы сохраняются, а в новых условиях могут стать даже более выраженными. В этой же работе показано, что если у пациента до ХЭ был выявлен СРК, особенно в сочетании с ГЭРБ, шансы на купирование имеющихся болевых/дискомфортных ощущений в животе существенно ниже среднего уровня, соответствующего 59% [25].

Одной из возможных причин билиарной боли в животе после ХЭ могут быть нарушения функции сфинктера Одди и мышечного аппарата ОЖП. Изменения реактивности мышечного аппарата ОЖП и сфинктера Одди после ХЭ установлены в опытах на животных [31] и в ходе многолетнего наблюдения за пациентами после операции. В основе боли лежит феномен «функциональной обструкции», т.е. спазма или некоординированного распределения давления по ходу терминальной части ОЖП. Предрасполагать к развитию дисфункции сфинктера Одди могут повышенная нагрузка давлением в отсутствие резервуарной функции ЖП, травма сфинктера микрокристаллами желчи, а также, возможно, повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 в мышечном слое желчных путей больных с ЖКБ, обусловленная повышенной литогенностью желчи. Боль при дисфункции сфинктера Одди после ХЭ относят к функциональной. В ходе обследования больно-

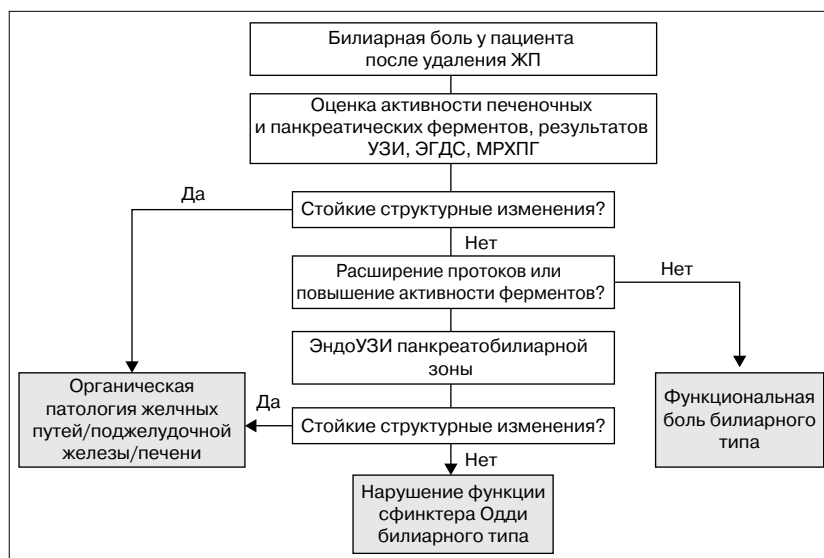


Рис. 2. Алгоритм обследования пациентов с билиарной болью

Fig. 2. Diagnostic algorithm for biliary pain

го ее необходимо дифференцировать как от боли, обусловленной органической патологией (в особенности холедохолитиазом и протоковыми стриктурами), так и от функциональной билиарной боли без спазма, в основе которой лежит гипералгезия ДПК и желчных путей (рис. 2).

Согласно результатам исследований, проведенных в предшествующие десятилетия, частота развития дисфункции сфинктера Одди после ХЭ может составлять 1–5% (следует уточнить, что за эти годы критерии постановки диагноза претерпевали определенные изменения). В соответствии с результатами исследования EPISOD при дисфункции сфинктера Одди (в отсутствие признаков стеноза) не рекомендуется проводить эндоскопическую папиллосфинктеротомию в рутинном порядке. Метод лечения боли — применение спазмолитиков, с высокой селективностью накапливающихся в желчи и начальных отделах тонкой кишки. Классический представитель этого класса — препарат гимекромон (Одестон).

Решение коллегии экспертов

Алгоритм ведения пациентов после ХЭ должен включать обязательное использование селективных спазмолитических препаратов после выполнения экстренной операции для снижения рисков, связанных с потенциальным холангиолитиазом у недостаточно полно обследованного пациента. В ранний послеоперационный период у больного следует контролировать клиническую симптоматику, показатели общего и биохимического анализов крови. При выявлении «симптомов тревоги» (интенсивные боли, тошнота, рвота, желтуха, повышение температуры тела до фебрильной и выше, увеличение количества лейкоцитов

и повышение СОЭ) показано тщательное обследование, включая трансабдоминальное УЗИ, с решением вопроса о дальнейшем выполнении КТ с внутривенным контрастированием, МРХПГ и/или эндоскографии органов панкреатобилиарной зоны. Если во время плановой ХЭ у пациента был выявлен холестероз ЖП, имеются признаки микролитиаза или замазкообразного сладжа, в раннем послеоперационном периоде показано назначение курса терапии гимекромон по 200–400 мг 3 раза в сутки сроком на 2 нед. Такой же курс показан пациентам, у которых в раннем периоде после плановой операции возникли диспепсические симптомы. Если послеоперационный период протекает без какой-либо симптоматики, основой ведения такого пациен-

та является диетотерапия (частое дробное питание, ограничение потребления жиров до 3 г на прием пищи, при диарее следует избегать кофеина, молочных продуктов) и коррекция образа жизни (легкая работа — подъем тяжестей менее 10 кг в первые недели, более 10 кг после 6–8 нед, дыхательная гимнастика).

Через 1 мес после операции показана клиническая оценка состояния пациента. При отсутствии жалоб и физикальной симптоматики целесообразно продолжение диетотерапии. Если появились симптомы диспепсии, повторно проводят общий и биохимический анализы крови, трансабдоминальное УЗИ. Пациентам с внутривенным сладжем /микролитиазом в случае отсутствия признаков билиарной гипертензии (повышение уровня прямого билирубина, ЩФ, *гамма-глутамилтранспептидазы* — ГГТП, расширение ОЖП >8 мм) назначают селективные спазмолитики — гимекромон по 200–400 мг 3 раза в сутки сроком на 2 нед в сочетании с препаратами УДХК в дозе 10 мг/кг в сутки на 3–6 мес. При выявлении внутривенного сладжа на фоне «мягких» нарушений оттока желчи (расширение ОЖП >8 мм, повышение уровня ЩФ и ГГТП до 2N) необходимо провести монотерапию спазмолитиками — гимекромон по 200–400 мг 3 раза в день сроком на 2 нед — с последующей коррекцией терапии. Если у пациента появились выраженные боль и/или тошнота, ОЖП >10 мм или визуализируется конкремент ОЖП, уровни ЩФ и ГГТП более 2N, необходима консультация хирурга для решения вопроса о дальнейшей тактике (проведение эндоУЗИ, МРХПГ, КТ или ЭРХПГ) и определения показаний к эндоскопическому или консервативному лечению (рис. 3).

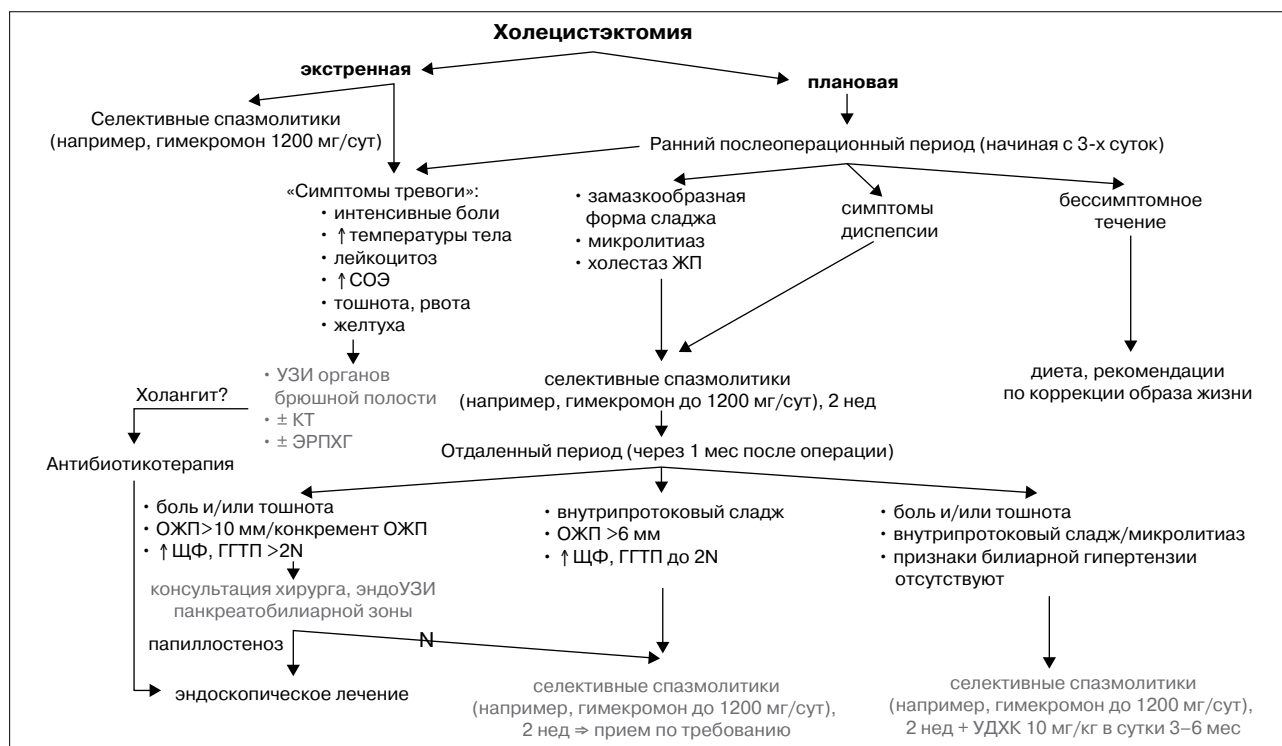


Рис. 3. Алгоритм назначения селективного спазмолитика гимекромона (Одестон) пациентам после холецистэктомии

Fig. 3. Approach for prescription of selective antispasmodic hymecromone to patients with postcholecystectomy disorders

Конфликт интересов. Экспертный совет «Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома» был проведен 25 августа 2017 г. в Праге при поддержке компании Adamed Group.

Conflict of interests. Advisory council on postcholecystectomy syndrome was held on August 25, 2017 in Prague with support of the Adamed Group company.

Список литературы / References

- Список литературы / References
1. *Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Бувеев О.А., Булкис Э.Р., Гуревич К.Г.* Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра; 2003. 1046 с. [*Ivashkin V.T., Lapina T.L., Baranskaya Ye.K., Buyeevov O.A., Buklis E.R., Guryevich K.G.* Rational pharmacotherapy of digestive diseases: manual for general practitioners. M.: Litterra; 2003. 1046 p.].
2. *Slattery S.A., Niaz O., Aziz Q., Ford A.C., Farmer A.D.* Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(1):3-11. DOI:10.1111/apt.13227.
3. *Abey Suriya V., Deen K.I., Navarathne N.M.* Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2010;9(3):248-53. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525550>.
4. *Takeda S., Aburada M.* The choleretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J pharmacobio-dynamics* 1981;4(9):724-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7334456>.
5. *Pickuth D., Spielmann R.P.* Detection of choledocholithiasis: comparison of unenhanced spiral CT, US, and ERCP. *Hepato-gastroenterology* 2000;47(36):1514-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11148990>.
6. *Ивашкин В.Т., Шевченко В.П.* Питание при болезнях органов пищеварения. *Военно-мед журн* 2006;327(1):54 [*Ivashkin V.T., Shevchenko V.P.* Medical nutrition at digestive diseases. *Voenno-med zhurn* 2006; 327(1):54].
7. *Stiehl A., Raedsch R., Czygan P., Gotz R., Manner C., Walker S.* et al. Effects of biliary bile acid composition on biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid and/or ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 1980;79(6):1192-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7439628>.
8. *Sandblom G., Videhult P., Crona Guterstam Y., Svenner A., Sadr-Azodi O.* Mortality after a cholecystectomy: a population-based study. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2015;17(3):239-43. DOI:10.1111/hpb.12356.
9. *Agresta F., Campanile F.C., Vettoretto N., Silecchia G., Bergamini C., Maida P.* et al. Laparoscopic cholecystectomy: consensus conference-based guidelines. *Langenbeck's archives of surgery. Dtsch Gesellschaft Chir* 2015;400(4):429-53. DOI:10.1007/s00423-015-1300-4.
10. *Finan K.R., Leeth R.R., Whitley B.M., Klapow J.C., Hawn M.T.* Improvement in gastrointestinal symptoms and quality of life after cholecystectomy. *Am J Surg* 2006; 192(2):196-202. DOI:10.1016/j.amjsurg.2006.01.020.
11. *Lien H.H., Huang C.C., Wang P.C., Huang C.S., Chen Y.H., Lin T.L.* et al. Changes in quality-of-life following laparoscopic cholecystectomy in adult patients with cholelithiasis. *J Gastrointestinal Surg: official*

- journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract 2010;14(1):126-30. DOI:10.1007/s11605-009-1062-9.
12. Shi H.Y., Lee H.H., Tsai M.H., Chiu C.C., Uen Y.H., Lee K.T. Long-term outcomes of laparoscopic cholecystectomy: a prospective piecewise linear regression analysis. *Surg Endosc* 2011;25(7):2132-40. DOI:10.1007/s00464-010-1508-x.
 13. Moazeni-Bistgani M., Imani R. Bile bacteria of patients with cholelithiasis and theirs antibiogram. *Acta medica Iranica* 2013;51(11):779-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24390947>.
 14. Ito K., Ito H., Whang E.E. Timing of cholecystectomy for biliary pancreatitis: do the data support current guidelines? *J Gastrointestinal Surg: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2008;12(12):2164-70. DOI:10.1007/s11605-008-0603-y.
 15. Fisher M., Spiliadis D.C., Tong L.K. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J Surg* 2008;78(6):482-6. DOI:10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x.
 16. Venneman N.G., Besselink M.G., Keulemans Y.C., Vanberge-Henegouwen G.P., Boermeester M.A., Broeders I.A. et al. Ursodeoxycholic acid exerts no beneficial effect in patients with symptomatic gallstones awaiting cholecystectomy. *Hepatology* 2006;43(6):1276-83. DOI:10.1002/hep.21182.
 17. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome I.V. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.033.
 18. Yap L., Wycherley A.G., Morphet A.D., Toouli J. Acalculous biliary pain: cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy. *Gastroenterology* 1991;101(3):786-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1860640>.
 19. Cotton P.B., Pauls Q., Keith J., Thornhill A., Drossman D., Williams A. et al. The EPISOD study: long-term outcomes. *Gastrointestinal Endoscopy* 2017. DOI:10.1016/j.gie.2017.04.015.
 20. Bagaria D., Kaman L., Roger E., Dahyia D., Singh R., Bhattacharya A. Effect of laparoscopic cholecystectomy on gastric emptying and dyspepsia. *Surg Endoscopy* 2013;27(9):3116-20. DOI:10.1007/s00464-013-2838-2.
 21. Shah Gilani S.N., Bass G.A., Kharytaniuk N., Downes M.R., Caffrey E.F., Tobbia I. et al. Gastroesophageal Mucosal Injury after Cholecystectomy: An Indication for Surveillance? *J Am College Surg* 2017;224(3):319-26. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2016.12.003.
 22. Zhang J., Lu Q., Ren Y.F., Dong J., Mu Y.P., Lv Y. et al. Factors relevant to persistent upper abdominal pain after cholecystectomy. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2017;19(7):629-37. DOI:10.1016/j.hpb.2017.04.003.
 23. Kirk G., Kennedy R., McKie L., Diamond T., Clements B. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2011;25(10):3379-84. DOI:10.1007/s00464-011-1729-7.
 24. Mertens M.C., De Vries J., Scholtes V.P., Jansen P., Roukema J.A. Prospective 6 weeks follow-up post-cholecystectomy: the predictive value of pre-operative symptoms. *J Gastrointestinal Surg: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2009;13(2):304-11. DOI:10.1007/s11605-008-0718-1.
 25. Thistle J.L., Longstreth G.F., Romero Y., Arora A.S., Simonson J.A., Diehl N.N., et al. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. *Clin gastroenterol hepatol: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2011;9(10):891-6. DOI:10.1016/j.cgh.2011.05.014.
 26. Roumm A.R., Pizzi L., Goldfarb N.I., Cohn H. Minimally invasive: minimally reimbursed? An examination of six laparoscopic surgical procedures. *Surg Innovation* 2005;12(3):261-87. DOI:10.1177/155335060501200313.
 27. Feldman L.S., Kaneva P., Demyttenaere S., Carli F., Fried G.M., Mayo N.E. Validation of a physical activity questionnaire (CHAMPS) as an indicator of postoperative recovery after laparoscopic cholecystectomy. *Surgery* 2009;146(1):31-9. DOI:10.1016/j.surg.2009.02.019.
 28. Wedlake L., A'Hern R., Russell D., Thomas K., Walters J.R., Andreyev H.J. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(7):707-17. DOI:10.1111/j.1365-2036.2009.04081.x.
 29. Sung H.J., Paik C.N., Chung W.C., Lee K.M., Yang J.M., Choi M.G. Small Intestinal Bacterial Overgrowth Diagnosed by Glucose Hydrogen Breath Test in Post-cholecystectomy Patients. *J Neurogastroenterol Motil* 2015;21(4):545-51. DOI:10.5056/jnm15020.
 30. Wanjura V., Sandblom G. How Do Quality-of-Life and Gastrointestinal Symptoms Differ Between Post-cholecystectomy Patients and the Background Population? *World J Surg* 2016;40(1):81-8. DOI:10.1007/s00268-015-3240-0.
 31. Wei J.G., Wang Y.C., Liang G.M., Wang W., Chen B.Y., Xu J.K. et al. The study between the dynamics and the X-ray anatomy and regularizing effect of gallbladder on bile duct sphincter of the dog. *World J Gastroenterol: WJG* 2003;9(5):1014-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717848>.

Перечень статей, опубликованных в 2017 г.

К 120-летию со дня рождения

В.Х. Василенко

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. — В.Х. Василенко и развитие клинической гастроэнтерологии 3,4

Лекции и обзоры

Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С., Маев И.В., Ивашкин В.Т. — Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.) 1,4

Евсютина Ю.В., Ивашкин В.Т. — Роль микробиома в развитии заболеваний поджелудочной железы 3,11

Заборовский А.В., Маев И.В., Андреев Д.Н., Тарарина Л.А. — Плейотропные эффекты рабепразола и их роль в лечении пациентов с кислотозависимыми заболеваниями 3,18

Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. — Микробиом человека в приложении к клинической практике. 6,4

Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. — Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы 5,11

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. — Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) 4,4

Лемешко З.А. — Лучевые методы исследования в гастроэнтерологии 1,23

Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Щегланова М.П. — Аденокарцинома пищевода: факторы риска и современные стратегии скрининга 2,4

Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т. — Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника 1,12

Халиф И.Л., Тишаева И.А. — Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) в лечении синдрома раздраженного кишечника 4,22

Хуберт Э.Блюм. — Кишечный микробиом — основной фактор поддержания здоровья и развития болезней человека 5,4

Шептулин А.А., Кайбышева В.О. — Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра) 2,13

Оригинальные исследования

Ермак С.Ю., Ляликов С.А., Зубрицкий М.Г. — Морфологические особенности хронических вирус-ассоциированных гастритов и дуоденитов 2,19

Милюков В.Е., Нгуен К.К. — Изменение регенераторной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при острой тонкокишечной непроходимости 4,28

Пятенко Е.А., Шептулин А.А. — Язвенная болезнь: изменила ли она свое «лицо»? 6,14

Самгина Т.А., Животова Г.А., Назаренко П.М., Полоников А.В. — Роль полиморфизмов генов цитокинов в развитии острого панкреатита: анализ межгенных и генно-средовых взаимодействий 3,27

Симаненков В.И., Тихонов С.В., Лищук Н.Б. — Приверженность к инициальной и поддерживающей терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 1,29

Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. — Липидный состав крови и желчи и риск развития желчнокаменной болезни у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа 4,36

Ярушина Я.Н., Колотова Г.Б., Руднов В.А., Багин В.А. — *Clostridium difficile*-ассоциированная болезнь у пациентов многопрофильного стационара и факторы риска ее развития 5,20

Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов

Евсютина Ю.В. — Эффективность эзомепразола при лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 1,44

Кайбышева В.О., Баранская Е.К. — Непереносимость углеводов 5,94

Лемешко З.А., Татаркина М.А., Насонова С.В., Охлобыстин А.В. — Выявление и оценка желчного осадка при ультразвуковом исследовании 3,69

Успенская Ю.Б., Шептулин А.А. — Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных 4,96

Успенская Ю.Б., Шептулин А.А. — Особенности патогенеза, диагностики и лечения желчнокаменной болезни при беременности..... 2,111

Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. — Современные представления о факторах риска развития рака желудка 6,78

Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Кайбышева В.О. — Новое в изучении инфекции *Helicobacter pylori* и основные положения Согласительного совещания «Маастрихт-V» (2016) 1,35

Шульпекова Ю.О., Курбатова А.А., Седова А.В. — Запор функционального происхождения..... 5,105

Клинические рекомендации

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Алексеенко С.А., Белобородова Е.В., Кучерявый Ю.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С. — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению экзокринной недостаточности поджелудочной железы 2,54

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни 4,75

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М., Киприанис В.А., Охлобыстина О.З. — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии 1,50

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б. — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором 3,75

Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. — Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени 6,20

Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бениашвили А.Г., Васильев С.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Костенко Н.В., Лапина Т.Л., Лоранская И.Д., Ляшенко О.С., Маев И.В., Полуэктова Е.А., Румянцев В.Г., Тимербулатов В.М., Трухманов А.С., Фоменко О.Ю., Халиф И.Л., Чашкова Е.Ю.,

Шептулин А.А., Шифрин О.С., Яновой В.В. — Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника 5,76

Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Лиля А.М., Ребров А.П., Новикова Д.С., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р., Скоробогатых К.В., Лапина Т.Л., Попкова Т.В. — Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017)..... 5,69

Гепатология

Абдурахманов Д.Т., Сидорова Е., Тихонов И.Н., Мухин Н.А., Ивашкин В.Т. — Успешное лечение вирусного гепатита С даклатасвиром и асунапревиром у двух реципиентов донорских легких 5,65

Бакулин И.Г., Бохан Н.А., Богомолов П.О., Гейвандова Н.И., Мацевич М.В., Винникова М.А., Морозов В.Г., Хромцова О.М., Солдатова Г.С., Ширяев О.Ю., Илюк Р.Д., Рыбакова К.В., Катковская А.Г., Теплых С.В., Багрецова А.А., Краснова М.В., Алексеева Е.В., Анипченко А.В., Баскаков Е.В. — Результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого многоцентрового пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Ягуар» (PHG-M2/P03-12) для оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив®) при лечении больных с алкогольной болезнью печени 3,57

Бессонов П.Д., Борзунов И.В., Бессонова Е.Н. — Особенности течения инфекции мочевыводящего тракта у больных декомпенсированным циррозом печени, включенных в лист ожидания трансплантации печени 5,57

Богомолов П.О., Мацевич М.В., Буеверов А.О., Безносенко В.Д., Федосова Е.В., Петраченко М.Ю., Коблов С.В., Кокина К.Ю., Кузьмина О.С., Воронкова Н.В. — Оценка эффективности и безопасности 3D-терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени НСV-этиологии (генотип 1b)..... 4,41

Буеверов А.О. — Серонегативный аутоиммунный гепатит 2,27

Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В., Кравчук Ю.А., Ивашкин В.Т. — Роль неалкогольной жировой болезни печени в

формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением1,62

Долгушина А.И., Олевская Е.Р., Тарасов А.Н., Казакова М.С., Маркина А.Ю. — Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006–2015 гг.1,72

Дрига А.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. — Влияние инфекции *Clostridium difficile* на клиническое течение цирроза печени2,44

Дядык А.И., Куглер Т.Е., Маловичко И.С., Яровая Н.Ф., Ракитская И.В. — Принципы диуретической терапии при лечении больных циррозом печени5,48

Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., Мацевич М.В., Гейвандова Н.И., Корой П.В., Недогода С.В., Саблин О.А., Ленская Л.Г., Белобородова Е.В., Багрецова А.А., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Осипова И.В., Почепцов Д.А., Чумачек Е.В., Хромова О.М., Кузьмичева Е.В. — Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив®) при неалкогольной жировой болезни печени2,34

Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Гейвандова Н.И., Зубкин М.Л., Кижло С.Н., Кузнецова А.В., Латышева И.Б., Мамонова Н.А., Морозов В.Г., Сагалова О.И., Эсауленко Е.В., Люсина Е.О. — Современные возможности противовирусной терапии с использованием даклатасвира при лечении больных хроническим вирусным гепатитом С: результаты программы индивидуального доступа6,52

Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О., Климова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О., Бурневич Э.З., Галушко М.Ю., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Кижло С.Н., Константинов Д.Ю., Миронова Н.И., Морозов В.Г., Стребкова Е.А., Никитин И.Г., Осипенко М.Ф., Пасечников В.Д., Сагалова О.И., Хаертынова И.М., Чуланов В.П., Яковлев А.А., Васютин И.А., Тархова Е.П., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю. — Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы наларпревира у первичных и ранее леченных пациентов хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER)6,41

Масленников Р.В., Дрига А.А., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Арсланян М.Г., Мусина Н.Б., Березина Е.Н., Ивашкин В.Т. — Роль синдрома избыточного

бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени3,45

Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. — Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени4,52

Семенистая М.Ч., Фан Цзяньгао, Величенко О.В., Кузнецова Е.А., Павлов Ч.С. — Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике6,63

Клинический разбор

Благова О.В., Айнетдинова Д.Х., Недоступ А.В., Новикова Н.А., Коган Е.А., Лернер Ю.В., Козловская Л.В., Рамеев В.В., Мухин Н.А. — Фатальный некротизирующий гранулематозный васкулит после бариатрической операции и двусторонней маммопластики1,79

Киселева О.Ю., Гацлаева Д.С., Балахонова Н.П., Крутова А.А., Схиртладзе М.Р., Ивашкин В.Т. — Между Сциллой и Харибдой2,81

Лосик Е.А., Крутова А.А., Сторонова О.А., Схиртладзе М.Р., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. — Дифференциальный диагноз боли в груди у мужчины 44 лет6,71

Параскевова А.В., Шелковникова И.И., Латина Т.Л., Трухманов А.С., Тертычный А.С., Пирогов С.С., Картавенко И.М., Юрьева Е.Ю., Ивашкин В.Т. — Пациент 68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода4,62

Румянцева Д.Е., Трухманов А.С., Коккина Н.И., Рощина Т.В., Сторонова О.А., Коган Е.А., Степанов А.В., Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. — Пациентка 52 лет с интерстициальной пневмонией, дисфагией и синдромом Рейно3,34

Новости колопроктологии

Киценко Ю.Е., Шифрин О.С., Царьков П.В. — Хирургическое лечение свищевой формы болезни Крона с пластикой передней брюшной стенки (Клиническое наблюдение)3,93

Ледин Е.В., Кочатков А.В. — Адьювантная химиотерапия рака прямой кишки после проведенной химиолучевой терапии3,84

Соловьев А.О., Воробьев А.А., Соловьев О.Л., Соловьева Г.А., Литвина Е.В. — Лечение ректоцеле, обусловленного недостаточностью мышц тазового дна, у женщин5,113

Фролов С.А., Кузьминов А.М., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Минбаев Ш.Т., Чернушкова М.О. — Первый опыт двухэтапного

лечения трансфинктерных свищей прямой кишки с помощью фибринового клея 4,102

Хрипун А.И., Махуова Г.Б., Извеков А.А., Монахов М.В. — Успешное эндоскопическое лечение параколического абсцесса как осложнения дивертикулярной болезни..... 4,108

Царьков П.В., Маркарьян Д.Р., Нековаль В.М. — Эффективность комбинированного лечения колоректального рака у пациентов старческого возраста 1,101

Царьков П.В., Тулина И.А., Ефетов С.К., Киценко Ю.Е., Федоров Д.Н. — Тотальная колэктомия с лимфодиссекцией в объеме D3 при колоректальном раке, развившемся на фоне воспалительных заболеваний кишечника, безопасна и онкологически эффективна (исследование случай—контроль).....6,87

Царьков П.В., Тулина И.А., Цугуля П.Б., Кочетков В.С., Хмелик С.В. — Выбор метода формирования превентивной кишечной стомы после резекции прямой кишки: протокол проспективного многоцентрового рандомизированного клинического исследования 2,102

Чернышов С.В., Майновская О.А., Шелыгин Ю.А., Рыбаков Е.Г. — Органосохраняющее лечение раннего рака прямой кишки.....2,91

Шелыгин Ю.А., Тарасов М.А., Сухина М.А., Зароднюк И.В., Рыбаков Е.Г. — Прокальцитонин и С-реактивный белок — ранние предикторы несостоятельности низких колоректальных анастомозов.....1,93

Обмен опытом

Пенжоян Г.А., Модель Г.Ю., Коротько Г.Ф. — Активность пищеварительных ферментов новорожденных как прогностический фактор эффективности грудного вскармливания5,39

Смирнов В.М., Свешиников Д.С., Кузнецова Т.Ч., Монгуш М.И., Раевская О.С. — Функциональная характеристика серотонинергических нервов, усиливающих сокращения желудка и кишечника.....5,29

Информация

Ивашкин В.Т., Багненко С.Ф., Гришин А.В., Кучер М.А., Луфт В.М., Полуэктова Е.А., Попова Т.С., Рык А.А., Свиридов С.В., Собоски Я., Трухманов А.С., Шестопалов А.Е., Шифрин О.С. — Резолюция Экспертного совета по совершенствованию специализированной медицинской помощи больным с синдромом короткой кишки..... 3,101

Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Бордин Д.С., Селезнева Э.Я., Кучерявый Ю.А., Быстровская Е.В., Васнев О.С., Осипенко М.Ф., Мусаев Г.Х., Шульпекова Ю.О., Международный комитет экспертов — Резолюция Экспертного совета «Современный взгляд на проблему постхолецистэктомиического синдрома».....6,96

Перечень статей, опубликованных в 2017 г. 109

Список авторов.....113

Список авторов

Абдулхаков Р.А.	2,34; 4,4	Гейвандова Н.И.	2,34; 3,57; 6,41,52	Кляритская И.Л.	4,4
Абдурахманов Д.Т.	5,65; 6,41,52	Головенко А.О.	5,76	Коблов С.В.	4,41
Абузарова Г.Р.	5,69	Головенко О.В.	5,76	Коган Е.А.	1,79; 3,34
Айнетдинова Д.Х.	1,79	Григорьев Е.Г.	5,76	Козлов Р.С.	4,4
Алексеев А.А.	1,12	Гриневич В.Б.	1,62	Козловская Л.В.	1,79
Алексеева Е.В.	3,57	Гришин А.В.	3,101	Кокина К.Ю.	4,41
Алексеева Л.И.	5,69	Денисов Н.Л.	1,62	Кокина Н.И.	3,34
Алексеев С.А.	2,54; 4,4	Дехнич Н.Н.	4,4	Колотова Г.Б.	5,20
Андреев Д.Н.	1,4; 2,4; 3,18; 4,75	Долгушина А.И.	1,72	Константинов Д.Ю.	6,41
Анипченко А.В.	3,57	Дрига А.А.	2,44; 3,45	Копенкин С.С.	5,69
Арсланян М.Г.	3,45	Дронова О.Б.	4,75	Корой П.В.	2,34
Арутюнов Г.П.	5,69	Дядык А.И.	5,48	Королик В.Ю.	4,102
Багин В.А.	5,20	Евсеев М.А.	5,69	Коротко Г.Ф.	5,39
Багненко С.Ф.	3,101	Евсютина Ю.В.	1,44; 3,11	Костенко Н.В.	5,76
Багрецова А.А.	2,34; 3,57	Ермак С.Ю.	2,19	Кочатков А.В.	3,84
Бакулин И.Г.	2,34; 3,57; 6,41,52	Ермошина А.Д.	6,78	Кочетков В.С.	2,102
Балахонова Н.П.	2,81	Ефетов С.К.	6,87	Кравчук Ю.А.	1,62
Баранская Е.К.	3,75; 4,75; 5,76; 5,94	Жаркова М.С.	3,45; 4,52; 6,20	Красавина Э.Н.	6,41
Баскаков Е.В.	3,57	Жданов К.В.	6,41	Краснова М.В.	3,57
Безносенко В.Д.	4,41	Животова Г.А.	3,27	Крутова А.А.	2,81; 6,71
Белобородова Е.В.	2,34,54	Заборовский А.В.	1,4; 3,18	Куглер Т.Е.	5,48
Белоусова Е.А.	5,76	Зайратьянц О.В.	4,75	Кузнецова А.В.	6,52
Бениашвили А.Г.	1,12; 5,76	Зароднюк И.В.	1,93	Кузнецова Е.А.	6,63
Березина Е.Н.	3,45	Знойко О.О.	6,41	Кузнецова Т.Ч.	5,29
Бессонов П.Д.	5,57	Зубкин М.Л.	6,52	Кузьмина О.С.	4,41
Бессонова Е.Н.	5,57	Зубрицкий М.Г.	2,19	Кузьминов А.М.	4,102
Благова О.В.	1,79	Ивашкин В.Т.	1,4,12,50; 2,34,44,54,81; 3,4,11,34,45,75,101; 4,4,52,62,75; 5,11,65,69,76; 6,4,20,41,52,71,96	Кузьмичева Е.В.	2,34
Богомоллов П.О.	2,34; 3,57; 4,41; 6,41	Ивашкин К.В.	1,62; 3,45; 5,11; 6,4	Кукушкин М.Л.	5,69
Богормистров И.С.	4,102	Извеков А.А.	4,108	Курбатова А.А.	5,105
Бордин Д.С.	6,96	Илюк Р.Д.	3,57	Курилович С.А.	4,4
Борзунов И.В.	5,57	Казакова М.С.	1,72	Кучер М.А.	3,101
Бохан Н.А.	3,57	Кайбышева В.О.	1,35; 2,13; 5,94	Кучерявый Ю.А.	2,4,54; 4,75; 6,96
Буеверов А.О.	2,27; 4,41	Каратеев А.Е.	5,69	Лапина Т.Л.	1,35,50; 2,54; 3,75; 4,4; 4,62,75; 5,69,76
Бурневич Э.З.	6,41	Картавенко И.М.	1,50; 4,62	Латышева И.Б.	6,52
Быстровская Е.В.	6,96	Катковская А.Г.	3,57	Ледин Е.В.	3,84
Васильев С.В.	5,76	Кижло С.Н.	6,41,52	Лемешко З.А.	1,23; 3,69
Васнев О.С.	6,96	Киприанис В.А.	1,50	Ленская Л.Г.	2,34
Васютин А.В.	4,36	Киселева О.Ю.	2,81	Лернер Ю.В.	1,79
Васютин И.А.	6,41	Киценко Ю.Е.	3,93; 6,87	Лиля А.М.	5,69
Величенко О.В.	6,63	Климова Е.А.	6,41	Литвина Е.В.	5,113
Винникова М.А.	3,57			Лищук Н.Б.	1,29
Воробьев А.А.	5,113			Лоранская И.Д.	5,76
Воронкова Н.В.	4,41			Лосик Е.А.	6,71
Галушко М.Ю.	6,41			Луньков В.Д.	6,20
Гаццалаева Д.С.	2,81			Луфт В.М.	3,101
				Люсина Е.О.	6,52,63
				Ляликов С.А.	2,19
				Ляшенко О.С.	5,76

- Маев И.В. 1,4,50; 2,4,54;
 3,18,75; 4,4,75; 5,76
 Маевская М.В. .. 1,12; 2,44; 3,45;
 4,52; 6,20,41,52
 Майновская О.А. 2,91
 Маловичко И.С. 5,48
 Мамонова Н.А. 6,52
 Маркарян Д.Р. 1,101
 Маркина А.Ю. 1,72
 Мартынов А.И. 5,69
 Масленников Р.В. 3,45; 4,52; 6,20
 Махуова Г.Б. 4,108
 Мациевич М.В. .. 2,34; 3,57; 4,41
 Милюков В.Е. 4,28
 Минбаев Ш.Т. 4,102
 Миронова Н.И. 6,41
 Модель Г.Ю. 5,39
 Монахов М.В. 4,108
 Монгуш М.И. 5,29
 Морозов В.Г. 3,57; 6,41,52
 Морозова М.А. 1,12
 Мусаев Г.Х. 6,96
 Мусина Н.Б. 3,45
 Мухин Н.А. 1,79; 5,65

 Назаренко П.М. 3,27
 Насонов Е.Л. 5,69
 Насонова С.В. 3,69
 Нгуен К.К. 4,28
 Недогода С.В. 2,34
 Недоступ А.В. 1,79
 Нековаль В.М. 1,101
 Никитин И.Г. 6,41
 Новикова Д.С. 5,69
 Новикова Н.А. 1,79

 Олевская Е.Р. 1,72
 Осипенко М.Ф. ... 2,34; 3,75; 4,4;
 6,41,96
 Осипова И.В. 2,34
 Охлобыстин А.В. 2,54; 3,69;
 6,96
 Охлобыстина О.З. 1,12,50

 Павлов Ч.С. 3,45; 4,52;
 6,20,63,71
 Параскевова А.В. 4,62
 Пасечников В.Д. 6,41
 Пенжоян Г.А. 5,39
 Петраченкова М.Ю. 4,41
 Пирогов С.С. 4,62,75; 6,78
 Полоников А.В. 3,27
 Полуэктова Е.А. 1,12;
 3,75,101; 5,76
 Попкова Т.В. 5,69
 Попова Т.С. 3,101
 Почепцов Д.А. 2,34

 Пятенко Е.А. 6,14
 Раевская О.С. 5,29
 Ракитская И.В. 5,48
 Рамеев В.В. 1,79
 Ребров А.П. 5,69
 Рощина Т.В. 3,34
 Руднов В.А. 5,20
 Румянцев В.Г. 5,76
 Румянцева Д.Е. 3,34
 Рупчев Г.Е. 1,12
 Рыбаков Е.Г. 1,93; 2,91
 Рыбакова К.В. 3,57
 Рык А.А. 3,101
 Рябов А.Б. 6,78

 Саблин О.А. 2,34
 Сагалова О.И. 6,41,52
 Сайфутдинов Р.Г. 4,75
 Самгина Т.А. 3,27
 Самсонов М.Ю. 6,41
 Свешников Д.С. 5,29
 Свиридов С.В. 3,101
 Седова А.В. 5,105
 Селезнева Э.Я. 6,96
 Семенистая М.Ч. 6,63
 Сиволап Ю.П. 6,20
 Сидорова Е. 5,65
 Симаненков В.И. .. 1,29; 3,75; 4,4
 Скоробогатых К.В. 5,69
 Смирнов В.М. 5,29
 Собоски Я. 3,101
 Солдатова Г.С. 3,57
 Соловьев А.О. 5,113
 Соловьев О.Л. 5,113
 Соловьева Г.А. 5,113
 Степанов А.В. 3,34
 Сторонова О.А. .. 3,34; 4,75; 6,71
 Стребкова Е.А. 6,41
 Сухина М.А. 1,93
 Схиртладзе М.Р. 2,81; 6,71

 Тарарина Л.А. 3,18
 Тарасов А.Н. 1,72
 Тарасов М.А. 1,93
 Тархова Е.П. 6,41
 Татаркина М.А. 3,69; 4,52
 Теплых С.В. 3,57
 Тертычный А.С. 4,62
 Тимербулатов В.М. 5,76
 Тихонов И.Н. 5,65
 Тихонов С.В. 1,29
 Тишаева И.А. 4,22
 Тонких Ю.Л. 4,36
 Трухманов А.С. 1,4,50; 2,54;
 3,34,75,101; 4,4,62,75;
 5,76; 6,71

 Тулина И.А. 2,102; 6,87
 Успенская Ю.Б. 2,111; 4,96
 Фан Цзяньгао. 6,63
 Федоров Д.Н. 6,87
 Федосова Е.В. 4,41
 Фоменко О.Ю. 5,76
 Фролов С.А. 4,102

 Хаертынова И.М. 6,41
 Халиф И.Л. 4,22; 5,76
 Хлынов И.Б. 2,54; 3,75; 4,4
 Хмелик С.В. 2,102
 Хомяков В.М. 6,78
 Хрипун А.И. 4,108
 Хромцова О.М. 2,34; 3,57
 Хуберт Э.Блюм 5,4

 Царьков П.В. 1,101; 2,102;
 3,93; 6,87
 Цугуля П.Б. 2,102
 Цуканов В.В. 4,36

 Чашкова Е.Ю. 5,76
 Чернецова Е.В. 1,62
 Черножукова М.О. 4,102
 Чернышов С.В. 2,91
 Чикунова М.В. 2,54
 Чичасова Н.В. 5,69
 Чуланов В.П. 6,41
 Чумачек Е.В. 2,34

 Шелковникова И.И. 4,62
 Шелыгин Ю.А. ... 1,93; 2,91; 5,76
 Шептулин А.А. 1,35,50;
 2,13,54,111; 3,4,75; 4,4,75,96;
 5,76; 6,14
 Шептулина А.Ф. 3,34
 Шестопалов А.Е. 3,101
 Ширяев О.Ю. 3,57
 Шифрин О.С. 2,54;
 3,75,93,101; 5,76
 Шульпекова Ю.О. 5,105; 6,96

 Щегланова М.П. 2,4
 Эсауленко Е.В. 6,41,52

 Юрьева Е.Ю. 4,62

 Яковлев А.А. 6,41
 Яновой В.В. 5,76
 Яровая Н.Ф. 5,48
 Ярушина Я.Н. 5,20
 Яхно Н.Н. 5,69